

"GANN"

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH

VOLUME 32

OCTOBER 1938

No. 5

Methylcholanthrene-sarcoma Cultured In Vitro

By

Shuzô Morigami

The First Pathological Institute of Osaka Imperial University.

(Director: Prof. R. Kinoshita.)

(Received for publication, September 12, 1938)

It has been reported, that many kinds of spontaneous animal tumors were successfully cultured in vitro: for the first time *Rous* chicken sarcoma and *Jensen* rat sarcoma by *Carrel-Burrows*, then sarcomas of the rat and the mouse and carcinoma of the mouse by *Lambert-Hanes*, *Flexer-Jobling* rat carcinoma by *Erdmann*, *Walker* rat sarcoma by *Lewis-Brüda*, *Fujinami* chicken sarcoma by *Kimura*, and so on. However, the tumors, produced experimentally, have not been investigated in vitro, probably because it is fairly difficult to get these samples for culture under the strictly sterile state.

To overcome this disadvantage, I employed the subcutaneous sarcoma, produced in mice by the injection of methylcholanthrene solution in olive oil. The samples used for the purpose were microscopically diagnosed as spindle-celled sarcoma (NN 108 strain) (Fig. 1).

Methods

The sarcoma tissue, excised from the original tumor of the mouse, was cut into small pieces and each piece was placed in a hanging drop of culture medium, which consisted of two drops each of chicken plasma and embryonic tissue juice. The chicken plasma was prepared from the heparinized blood, taken from young well-grown healthy hens, which had been starved beforehand at least for 24 hours. The embryonic tissue juice

was prepared from the chicken embryos of from 7 to 9 days' incubation. The embryos were finely cut up to make a pulp with a pair of scissors, and then the pulp was centrifuged in a small narrow tube for fifteen minutes. The supernatant fluid was taken out and diluted by adding 7 times its volume of *Ringer's* solution. It was found, that this was the most adequate concentration to avoid liquefaction of the plasma clot. Even in this medium, when only a fragment of sarcoma tissue was cultured, liquefaction still took place, inhibiting the further growth of the culture. To ensure that this should not occur, a fragment of embryonic heart tissue was placed near the sarcoma fragment. By so doing the sarcoma tissue was successfully cultured in vitro in a favourable condition, and culturing was repeated through several generations.

Observations

The observations of the cultures were periodically done under a microscope, which was equipped with a specially constructed incubator. Furthermore, to investigate precisely the structures of the cells at certain stages, each culture was fixed as it was and stained by the methods required for the particular microscopic examinations.

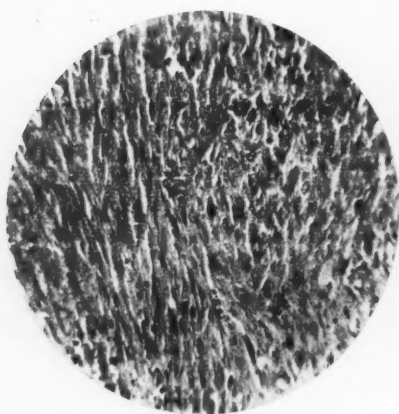


Fig. 1. Spindle-celled sarcoma (NN 108 strain). Methylcholanthrene, injected 11 times in 108 days.

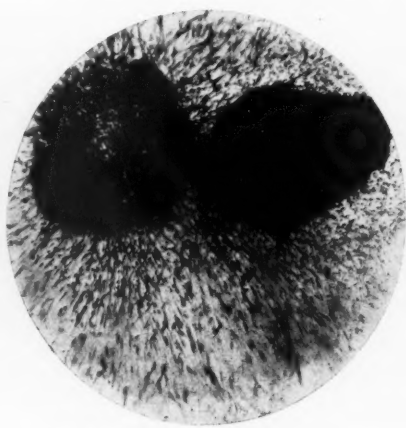


Fig. 2. After 12 hours of incubation. The sarcoma-fragment (left) is cultured near the fragment of heart tissue (right) in the same medium.

The tissue fragment of methylcholanthrene-sarcoma, which was ori-

ginally placed in the medium, showed a rapid proliferation of cells from it even after a few hours of incubation. The cells, which first grew out, were more or less round, rather small and mostly showed an ameboid movement. After a short period spindle-shaped cells began to appear and develop vigorously, keeping contact with each other by protoplasm, whilst radiating from the original fragment. For instance, a culture, after 12 hours of incubation, showed already two types of proliferating cells: small cells of a wandering type and spindle-shaped cells of a fixed type. The wandering cells could be seen scattered and isolated in the mesh-work of the spindle cells, which were radiating from the original fragment (Figs. 2, 3).

The wandering cells, although thus isolated, could proliferate by themselves by either mitotic or amitotic multiplication, taking the nourishment from the surrounding medium. But through the increased appearance of



Fig. 3. Wandering cells (left) and spindle-shaped cells (right).

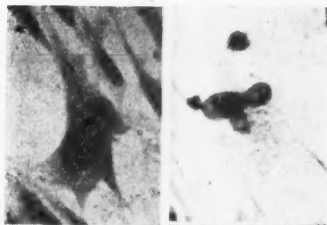


Fig. 4. Macrophages.

the spindle cells, the proportional number of the wandering cells gradually became less.

The wandering cells were not strictly uniform in shape as well as in size, - roughly round or polygonal and rather small but fairly different in size. In the living state, the nuclei were well visible but the granules were not noticed. The cells moved actively by stretching and retracting the thick and fine filiform pseudopods. In the fixed and stained preparations, the cytoplasm showed a fine granulation and the nuclei were distinctly seen, rich in chromatin, and each nucleus had one or two nucleoli.

Besides these rather small wandering cells, much larger ameoboid cells were occasionally found. These are so-called macrophages, described by *Carrel-Ebeling* (Fig. 4). They were plump, spherical or rather irregular in shape, and some were extremely large. In the living state, the nuclei were invisible, although the granules were seen thickly distributed in the cytoplasm. When stained, the nuclei were clearly seen, rich in chromatin, half-moon- or bean-shaped, and each nucleus contained one or several nucleoli. The extremely large cells were polynuclear.

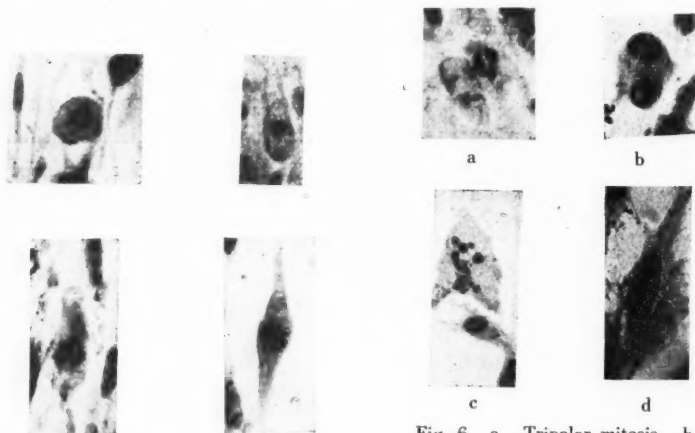


Fig. 5. Several mitotic figures.

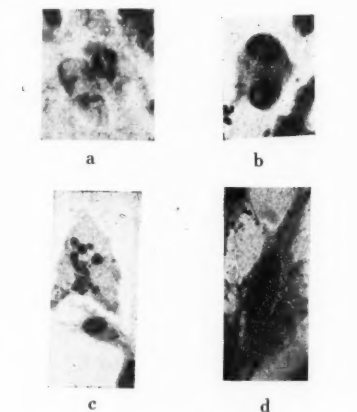


Fig. 6. a. Tripolar mitosis, b. A wandering cell in telophase without plasma division. c. Caryorrhexis. d. Vacuolar degeneration.

The spindle-shaped cells were bipolar and long stretched, somewhat like the ordinary fibroblast but far larger. The cytoplasm was scant and narrow. The nucleus was spheroid, poor in chromatin, bordered by a distinct membrane, and contained one or several nucleoli. Among these cells, either mitotic or amitotic multiplication was also observed.

The mitotic figures, seen in the cultures, were generally normal, but in some cells more or less pathological, — showing hyper- or hypochromasia, coagulation of the chromosomes, pluripolar or asymmetric mitosis. Moreover, pycnosis and caryorrhexis and vacuolar degeneration of the protoplasm were frequently seen in some of the cells (Figs. 5, 6).

The fragment of heart tissue, which was placed near the sarcoma fragment, grew at first as usual, naturally less vigorously than the sarcoma tissue. And then the proliferation of the heart tissue was gradually in-

hibited, as it was invaded by the sarcoma cells. Eventually the heart tissue was completely invaded and after four passages of repeated cultures, it was totally destroyed.

Summary

The spindle-celled sarcoma, produced in the mouse by the injection of methylcholanthrene solution in olive oil, was successfully cultured in vitro.

The cells, growing out from the explanted tissue, consisted of small wandering cells, spindle-shaped cells and macrophages. At first the wandering cells grew out and then the spindle-shaped cells began to appear, gradually outnumbering the former. After 12 hours of incubation, the wandering cells could be seen scattered in the mesh-work of the spindle cells, which were radiating from the original fragment.

These cells in the cultures showed either mitotic or amitotic multiplication. The mitotic figures were generally normal, but in some cells pathological.

Literature.

- 1) Carrel et Burrows, Compt. Rend. Soc. de Biol., LXIX, 332, 1910. 2) Carrel and Burrows, Journ. amer. med. assn., IV, 1554, 1910. 3) Carrel and Burrows, Journ. amer. med. assn., 13, 571, 1910. 4) Lambert and Hanes, Journ. amer. med. assn., 791, VI, 1911. 5) Lambert Hanes, Journ. amer. med. assn., 56, 33, 1911. 6) Erdmann, Zentralbl. f. Bakt. 1. Abt. Orig., 93, 194, 1924. 7) Kimura, Arch. exp. Zellforsch., 7, 520, 1928. 8) Hirschfeld und Klee-Rawidowicz, Z. f. Krebsforsch., 30, 406, 1930. 9) Atie van Beverwijk, Archiv. exp. Zellforsch., Bd. 16, 1934.

抄 録

Methylcholanthrene-肉腫の體外培養

森 上 修 造

大阪帝國大學醫學部第一病理學教室(指導 木下教授)

(昭和13年9月12日受付)

Methylcholanthrene の「オレーフ」油溶液をニトリ鼠の皮下に注射して發生せしめた紡錘形細胞肉腫(NN 108 株)の一部組織を截出し、これを從來吾々の行つてゐる簡單な木下法で體外培養をなし、移植世代を重ねつゝ、主としてその細胞學的檢索を行つた。

此株肉腫組織は普通鶏胎組織同種家鶏「ヘパリン」血漿と鶏胎浸出液より成る培地に

極めて容易に培養することが出来る。但しこの際使用する鶏胎浸出液はその原液を Ringer 氏液を以て 7 倍に稀釋したものが最も適當である。

培養の極めて初期には原組織片の周圍に「アメーバ」様運動を營む圓形游走細胞が現れ、次で紡錘形細胞が非常に活潑に周圍に向つて放射狀増殖を始める。然し圓形細胞は培養の進むにつれて漸次減少する。是等二種の細胞型の他に大型「アメーバ」様の所謂 makrophagen が認められる。

細胞は有絲又は無絲分裂によつて増殖し、有絲分裂は多くは正常像であるが、所々多極分裂や非對稱性分裂が散見せられる。その他原形質の空胞變性、核濃縮、核崩壊なども見られる。

Ra D,E,F の排泄, 各臓器に於ける蓄積分布並に 生物學的作用に關する實驗

三 輪 光 雄 山 下 久 雄

癌研究會附屬康樂病院放射線科(主任 山川保城博士)

(圖版 XXXV-XLII)

(昭和13年9月29日受付)

緒 言

放射性物質が治療の目的で内用せられたのは1912年以來⁽¹⁾のことで、白血病、Hodgkin 氏病、其の他の血液疾患及び痿麻質斯性疾患に應用せられた報告は相當に多い、其の大部分は、Thorium X に依るもので、Radon も又可成り使用せられた、尤も Radium 鹽は非常に少い、併し要するに放射性物質は長く體內に残留して絶えず障碍作用を及ぼす故治療上甚だ危険多く、最近では脾肝撮影に使用せらるゝ Thorotrast でさへ障碍作用ありと云はる、既に人體に於て、放射性物質による中毒死12例が報告せられ、内9例は慢性に經過し、3例は急性死である、斯かる實狀で今日尙其の應用は臨牀上不適當である。

又、基礎的に動物實驗で血液像の變化、或程度の病理組織學的變化の報告、又、放射性物質の體內に於ける分布及び其の排泄狀態の簡單なる報告は僅かに見られるのであるが、此の現状に於て、更に投與せられたる放射性物質が、各臓器に如何なる分量で如何なる狀態と時間的關係とに於て分布せらるゝや、如何なる經過と時間的關係とに於て體外に排泄せらるゝや、又其の際、如何なる程度の障碍作用を各臓器に及ぼすものなりや、之等の諸點を總括的に時間的經過に従つて精細に觀察することは實に本方法の缺點除去に資するに止らず、人工放射性物質の應用に當りても充分其の礎石たり得るを思考する、是れ、本研究に著手した所以である。

(1) 注射液の製法.

約 100 mc の Rn を 20 cc の蒸留水と共に硝子管に封入し、少くも1ヶ月、永きは1ヶ年以上放置して Rn が Ra D, E 或は更に Ra F に變化せるものを原液とした、使用前これに食鹽を加へて生理的食鹽水とし、更に 5~10 mg の硝酸鉛と N/10 鹽酸數滴を加へ蒸氣殺菌した、鉛鹽の少量を添加せるは、主として諸種の取扱に際

Tabelle 1. Körpergewicht

		Injektion von														
Nummer		30	27	28	29	31	12	33	3	32	36	6	4	13	10	
Injektionsmethode	Einmale Menge	3.0 cc	4.5 cc	3.0 cc	5.0 cc	3.0 cc	3.0 cc	3.0 cc	5.0 cc	3.0 cc	2.0 cc	3.0 cc	5.0 cc	3.0 cc	3.0 cc	
	Wiederholung	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Intervall	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Gesamtmenge	3.0 cc	4.5 cc	3.0 cc	5.0 cc	3.0 cc	3.0 cc	3.0 cc	5.0 cc	3.0 cc	2.0 cc	3.0 cc	5.0 cc	3.0 cc	3.0 cc	
Körpergewicht in gram	vor	3 Tg														
	2															
	1	70 g	93	82	86	75	65	94	65	87	85	61	70	72	78	
	nach	1														
	2															
	3															
	4															
	5															
	6															
	7															
	8															
	9															
	10															
	11															
	12															
	13															
	14															
	15															
	16															
	17															
	18															
	19															
	20															
Lebens- dauer	beim Tod	70 g	93	82	86	75	50	71	42	72	70	42	51	77	92	
	seit Ende d. Injektion von Anfang	So- fort.	6 St.	6 St.	12 St.	12 St.	3 Tg.	4 Tg.	6 Tg.	7 Tg.	7 Tg.	8 Tg.	11 Tg.	12 Tg.	16 Tg.	
Todesursache		M	M	M	M	M	T	T	T	T	T	T	T	T	T	

der experimentellen Ratten.

Ra D, E, F-Lösung										Injektion von Blei-Lösung					Kontroll									
11	16	21	22	15	17	14	18	19	2	8	1	9	7	5	20	23	24	25	26	34				
1.51.01.01.01.01.01.01.01.05.03.03.03.03.0	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	—	—	—	—	—	—				
1	2	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—				
Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg.																								
1.52.03.03.03.03.03.03.03.05.03.03.03.03.0	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	cc	—	—	—	—	—	—				
52				60		72		63		56		54		62	68	75	72	77	60	80				
53	73	72	65		73		65		56		58	60	66	71	77	74	79	65	80					
68	56	78	72	66	72	76	70	65	72	58	68	61	60	68	74	78	78	78	65	84				
67	53	77	72	62	73	76	66	62	70	56	63	52	54	68	75	81	78	85	65	89				
70	51	74	75	60	75	75	65	62	62	57	60	53	57	72	72	84	81	86	68	91				
75	48	82	67	58	72	70	65	67	61	52	60	53	54	67	73	88	85	89	68	89				
78	46	78	64	58	80	73	72	65				58	54	62	70	70	89	87	92	70				
74	45	82	68	61	77	77	68	68				60	58	62	72	74	90	92	96	75				
75	45	87	67	63	80	80	70	70				60	60	62	75	77	95	93	96	81				
77	43	86	66	65	82	80	73	70				68	63	77	78	98	100	98	88	87				
76		85	67	65	77	80	70	68				70	65	90	81	97	98	98	81	89				
74		88	62	65	79	86	72	75				72	67	85	82	96	98	100	82	92				
79		85	58	70	81	88	73	74				71	75	78	83	96	97	105	85	94				
84			57	70	85	84	73	77				67	68	83	83	94	100	106	87	100				
86				71	85	85	68	70				67	70	87	85	98	98	110	90	100				
90				68	86	85	70	72				66	64	83	87	100	103	110	85					
93				58	85	82	72	71				68	63	88	85	99	103	105	87					
95					82	85	74	73				82	65	92	83	100	107	111	88					
95						85	74	73				81	71	90	81	97	108	117	90					
94						85	75	70				80	72	97	82	104	111	120	94					
95						90	78	76				87	76	100	85	106	117	123	101					
92						90	82	77				83	78	99	86	104	112	125	98					
90						91	82	81				81	75	100	90	107	110	126	101					
125	43	88	57	58	82	85	60	92	61	52	60	94	87	121	94	107	120	126	195	100				
128	2	0	2	4	4	11	20	34	3	3	6	35	38	33	60	60	68	41	70	15				
Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg.										Tg. Tg. Tg. Tg. Tg.					Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg.									
7 10 11 14 15 20 31 44																								
Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg. Tg.																								
T	M	M	T	T	T	M	M	T	T	T	T	M	M	M	M	M	M	M	M	M				

(T=Spontan Tod; M=Getötet; * zeigt Injektion.)

し微量の放射性物質が散逸するのを防止する目的に出でたものである。

100 me の Rn は約1 ヶ月にして殆ど全部壊變して約 1/20 me の Ra D 及び略々同量の Ra E を生ずる。更に1 年を経過せるものにあつては、Ra F 約 1/25 me を生ずる。此の Ra F は約 100 E.S.E. に相當する故、注射液 1 cc は 5 E.S.E. の Ra F を含有する。

尚、此の外に生理的食鹽水 20 cc 中に 10 mg の硝酸鉛及び N/10 鹽酸数滴を加へ殺菌せる液を製し之を以つて鉛に依る影響を見ることとした。

(2) 實驗動物。

體重 2 kg 前後の成熟家兎及び體重 70-80 g 生後2 ヶ月位の幼若白大黒鼠を實驗に使用した。

家兎は豆腐穀及び少量の野菜にて飼育し、前記注射液 20-120 cc を1 回或は數回に分ちて耳靜脈より注射し、其の體外排泄の状態、體重血液所見に及ぼす影響等を調べた。又或ものに於ては、同液を、ゴム管を以つて經口的に與へて同様の實驗をした。家兎に於ては、注射液の大量を要するが故に、次に幼若白大黒鼠を以つて、實驗を續行した。特に幼若なるものを選びしは、其の各組織が、成熟せるものよりも放射線感受性に富める點を利用せんが爲である。鼠は玄米及び少量の野菜を以つて飼育し、1 回 1.0-5.0 cc 宛、尾靜脈より注射した。其の死亡時に於て、又、任意の時期に之を Ether 麻醉致死せしめて、種々なる時期に於ける各臓器の Ra D, Ra E 及び Ra F の量を測定し、其の蓄積移動の状態を觀察し、更に、其の病理組織學上の變化を研究した。

實驗に使用せる家兎は、注射せるもの7 匹、經口的投與2 匹、對照2 匹、合計11 匹にして、大黒鼠は Ra D, E, F 液注射23 匹、鉛液注射5 匹、對照7 匹、外に生體染色に依る實驗に8 匹（内4 匹は Ra D, E, F 液を注射し、他の4 匹を對照とす）、合計42 匹を使用した。

(3) 生活狀況。

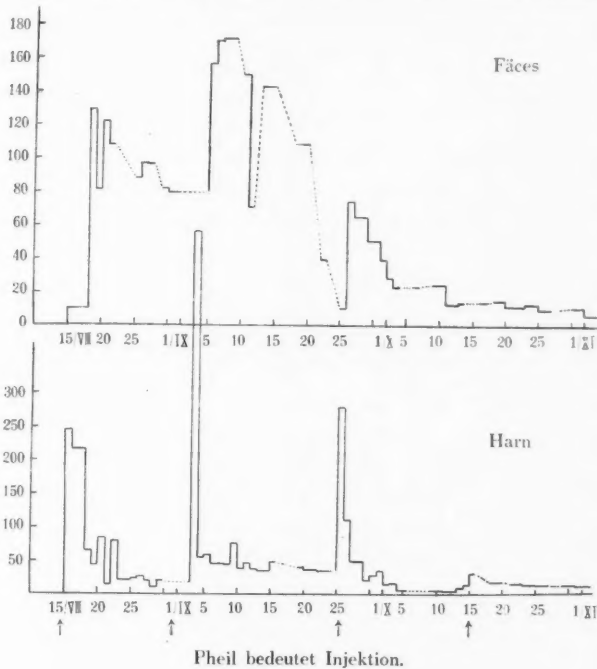
家兎に於ては、大量注射の場合に、體重の減少を見たが、食慾減少、下痢等を起したものはない。

大黒鼠の體重の變化は第1 表に示せるが如くにして、Ra D, E, F 液注射の場合は其の發育障礙著明にして、多數例で體重減少を見た。而して、死亡せるものに於ては、元氣喪失し、食慾減退し、下痢を起し、體は丸まり、毛は立つて光澤を失ひ、第1 圖に示せしが如き狀を呈した。

鉛注射に依りても體重減少し、死亡せるものがあつたが、之は突如死亡し、外觀上、此の様な變化は認めない。

Fig. 2.

Ausscheidung des Radium D bei der Kaninchen (Intravenöse Injektion.)



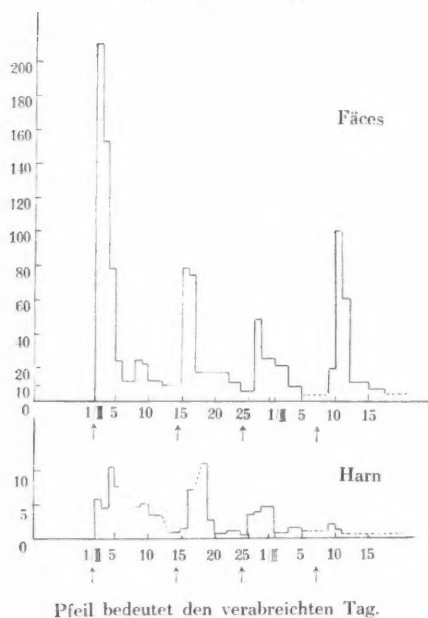
(4) 體外排泄の實驗.

方法 成熟家兎を使用し前記注射液を毎回 10-20 cc づゝ耳靜脈より注射して體外排出の模様を調べた。注射液中には Ra D, E 及び Ra F が含まれてゐるから、適宜の方法を講ずれば同一試験動物に就て上記 3 物質の排出の模様を知り得る筈であるが、家兎の排泄物は量多く取扱に手数を要するので、先づ Ra D のみを調べた。排泄物は毎日取集め、蒸發乾固の後燃焼して測定に便ならしめた。これを約 1 ヶ月放置して、Ra E が Ra D と平衡に達するのを待つて其の β 線放射能を測定した。

放射能の測定には、鋭感檢電器、Geiger 計數管或は Geiger-Müller 計數管を測定すべきものゝ強さに應じ適宜使用した、其の結果の一を第 2 圖に示す。

結果 圖によつて明らかなる如く、放射性物質の排泄は極めて迅速である。尿中に

Fig. 3.
Ausscheidung von Ra D bei Kaninchen
(Orale Einführung).



現はれるものは注射後 1 日乃至 2 日で既に半分以下になる。糞中にも相當多量に現れるが、此の方は尿中のものが注射直後に最高を示すのに對して一兩日の遅れを示し、而も相當持続的である。兩者の排泄の機能に照し蓋し當然のこゝでであらう。尙別に經口的投與の場合をも二、三調べて見た。第 3 圖は經口的投與の例である。此の場合は尿中に現はれる量は極めて少く、大部分は消化管をそのまゝ素通りするものゝ如くである。糞中のものが注射の場合程持続的でないこゝも興味がある。

Tabelle 2. Blutbefund der Kaninchen.

Nummer	Beobach- tungszeit	Injektion	Körper- gewicht (gr.)	Hämo- globin %	Erythro- zytenzahl	Retikulo- zyten %	Leuko- zytenzahl
4	11/V	vor 20cc inj.	2200	75	495×10^4	20	8100
	12	nach 1 Tg.	2070	55	387	33	5200
	14	3 Tg.	1980	50	255	50	4800
	18	7 Tg.	1650	47	137	85	7000
	20	10 Tg.	1700	41	185	122	7900
	22	12 Tg.	1660	48	266	182	6700
	27	17 Tg.	1770	50	255	94	9900
	1/VI	22 Tg.	1700	63	331	70	9800
	12	33 Tg.	1850	60	400	53	8000
	4/VII	45 Tg.	2050	85	507	17	10400
	14/VIII	55 Tg.	2050	105	534	10	8000

6	14/VIII	vor	2220	105	534×10^4	10	8000
		(i) 20cc inj.					
	15	nach 1 Tg.	2300	95	464	11	6900
	17	3 Tg.	2180	90	493	13	7400
	20	6 Tg.	2330	76	421	62	5700
	26	12 Tg.	2330	85	409	60	5500
	2/IX	19 Tg.	2330	88	442	32	5300
		(ii) 20cc inj.					
	3	nach 1 Tg.	2300	85	437	5	3900
	5	3 Tg.	2350	83	383	10	5400
	10	8 Tg.	2300	80	412	11	4800
	24	22 Tg.	2300	100	555	3	3600
		(iii) 20cc inj.					
	25	nach 1 Tg.	2300	86	450	4	3500
	28	3 Tg.	2300	80	359	5	3600
	3/X	8 Tg.	2500	88	359	10	6000
		(iv) 20cc inj.					
	7	nach 1 Tg.	2500	88	415	14	3700
	12	5 Tg.	2590	85	432	14	6200
		(v) 20cc inj.					
7	8/XI	(vi) 20cc inj.	2550	—	—	—	—
	5/XII	nach 28 Tg.	2600	83	456	8	15700
	24/VIII	vor	2350	90	471	3	5000
		(i) 20cc inj.					
	25	nach 1 Tg.	2400	82	402	3	5300
	26	2 Tg.	2400	80	396	12	4500
	28	4 Tg.	2400	78	378	33	3400
	2/IX	9 Tg.	2200	80	405	31	4000
	10	17 Tg.	2550	83	432	6	5400
	24	31 Tg.	2550	87	529	6	6900
		(ii) 20cc inj.					
	29	nach 4 Tg.	2600	95	495	5	5300
	3/X	8 Tg.	2600	90	444	6	5100
	23	28 Tg.	2650	75	419	26	7000
		(iii) 20cc inj.					
	11/XI	nach 42 Tg.	2600	—	—	—	—
		(iv) 20cc inj.					
	5/XII	nach 25 Tg.	2650	87	555	7	15000
	6/I	57 Tg.	2700	90	480	7	11700
8	25/I	10cc per os	2550	88	447	9	5900
	2/II	"	2600	80	456	12	8800
	15	"	2600	90	477	18	8800
	25	"	2650	80	466	34	7500
	9/III	"	2650	79	418	17	10000
	18	"	2700	82	515	14	8600

Tabelle 3. Blutbefund der Ratten.

	Nummer d. Ratten	Untersuchungszeit	Erythrozyten						Leukozyten						
			Hämoglobin- gehalt (%)	Erythrozytenzahl ($\times 10^4$)	Retikulozyten (%)	Polychromasie	Kernhaltige Erythrozyten	Leukozytenzahl	Leukozytenarten (%)						
									Lymphozyten	Monozyten	Basophile L.	Eosinophile L.	Neutrophile L.		
													Segment- kernig	Stab- kernig	Summe
Kontroll	5	1	94	563	60	(-)	(-)	10000	61.5 (6200)	4.0 (400)	0	1.0 (100)	31.5	2.0	33.5 (3400)
		2	98	567	49	(-)	(-)	9800	62.0 (6100)	6.0 (600)	0	1.0 (100)	30.0	1.0	31.0 (3000)
		3	91	501	24	(-)	(-)	10300	58.0 (6000)	6.0 (600)	0	2.0 (200)	32.0	2.0	34.0 (3500)
		4	92	505	58	(-)	(-)	9200	61.5 (5700)	7.0 (600)	0	0.5 (50)	29.0	2.0	31.0 (2900)
Injektion von Blei-Lösung	34	1	83	489	42	(-)	(-)	7200	70.0 (5000)	6.0 (500)	0	1.0 (100)	21.0	2.0	23.0 (1700)
		2	87	465	22	(-)	(-)	7200	66.0 (4800)	7.0 (400)	0	2.0 (100)	23.0	2.0	25.0 (1500)
	1	nach 3 Tg.	88	586	56	(-)	(-)	7400	65.0 (3500)	6.0 (250)	0	1.0 (50)	26.0	2.0	28.0 (1200)
		vor	80	497	58	(-)	(-)	5000	69.0 (3500)	5.0 (250)	0	1.0 (50)	23.0	2.0	25.0 (1200)
	7	nach 3 Tg.	78	464	80	(-)	(-)	4300	66.0 (2800)	6.0 (300)	1.0	1.0 (50)	24.0	2.0	26.0 (1100)
		10 „	68	426	124	(+)	(-)	4500	71.0 (3100)	4.0 (200)	0	2.0 (90)	21.0	2.0	23.0 (1000)
		16 „	66	405	102	(+)	(-)	6200	70.0 (4300)	5.0 (300)	0	1.0 (60)	22.0	2.0	24.0 (1600)
		24 „	73	463	45	(-)	(-)	5800	70.0 (3500)	6.0 (350)	0	0	22.0	2.0	24.0 (1100)
		36 „	84	518	46	(-)	(-)	7500	72.0 (5400)	6.0 (450)	0	0	21.0	1.0	22.0 (1100)
		vor	90	501	24	(-)	(-)	9030	45.0 (4100)	7.0 (600)	0	1.0 (90)	44.0	2.0	46.0 (4100)
	9	nach 3 Tg.	76	410	174	(-)	(-)	9200	45.5 (4200)	6.5 (600)	0	1.0 (90)	45.0	2.0	47.0 (4300)
		24 Tg.	90	460	60	(-)	(-)	7900	58.0 (4600)	7.0 (550)	0	1.0 (80)	33.0	1.0	34.0 (2700)
		36 Tg.	89	492	17	(-)	(-)	8700	71.0 (6200)	5.0 (450)	0	1.0 (90)	22.0	1.0	23.0 (2000)
		vor	90	518	50	(-)	(-)	6000	70.0 (4200)	5.0 (300)	0	1.0 (60)	23.0	1.0	24.0 (1400)
	29	nach 1/2 Tg.	80	493	62	(-)	(-)	4500	44.0 (2000)	6.0 (250)	0	1.0 (50)	48.0	1.0	49.0 (2200)
		vor	92	455	36	(-)	(-)	6200	71.0 (4400)	7.5 (450)	0	1.0 (60)	18.5	2.0	20.5 (1300)
	33	nach 3 Tg.	88	439	40	(-)	(-)	2600	64.0 (1700)	8.0 (200)	0	2.0 (50)	25.0	1.0	26.0 (700)

Injektion von Ra D, E, F-Lösung.

6	vor	80	505	34	(-)	(-)	7300	58.0 (4200)	10.0 (730)	0	0	31.0	1.0	32.0 (2300)
	nach 4 Tg.	78	471	94	(-)	(-)	1500	44.0 (660)	15.0 (250)	0	0	40.0	1.0	41.0 (630)
13	vor	84	451	52	(-)	(-)	7000	54.5 (3800)	4.5 (300)	0	0.5 (40)	39.5	1.0	40.5 (2800)
	nach 5 Tg.	72	381	84	(-)	(-)	2000	28.0 (600)	10.0 (200)	0	2.0 (40)	59.0	1.0	60.0 (1200)
32	vor	95	507	48	(-)	(-)	6700	62.0 (4200)	9.0 (600)	0	1.0	26.0	2.0	28.0 (1900)
	nach 3 Tg.	88	447	41	(-)	(-)	5700	57.0 (2100)	11.0 (750)	0	1.0 (60)	26.5	2.0	28.5 (1600)
	8 Tg.	72	374	76	(+)	1%	3700	38.5 (1200)	15.0 (500)	0	1.0 (40)	52.0	2.0	54.0 (2000)
4	nach 3 Tg.	85	553	34	(-)	(-)	3600	47.0	10.0	0	0	41.0	2.0	43.0
	8 Tg.	75	446	111	(+)	1%	3900	19.0	10.0	0	0	68.0	3.0	71.0
35	vor	87	481	62	(-)	(-)	7800	67.5 (5300)	7.5 (600)	1.0	2.0 (160)	20.5	1.5	22.0 (1700)
	nach 3 Tg.	77	404	94	(-)	(-)	7100	57.5 (4100)	8.0 (600)	0	1.5 (110)	31.0	2.0	33.0 (2300)
	8 Tg.	77	354	76	(+)	(-)	4200	56.5 (2400)	7.0 (300)	0	1.5 (60)	33.5	1.5	35.0 (1500)
36	vor	85	492	34	(-)	(-)	5300	68.0 (3600)	9.0 (500)	0	1.5 (80)	20.5	1.0	21.5 (1100)
	nach 3 Tg.	82	440	82	(-)	(-)	3300	53.5 (1800)	4.5 (150)	0	2.0 (30)	38.0	2.0	40.0 (1500)
	8 Tg.	78	395	56	(+)	1%	4000	11.5 (500)	9.0 (350)	0	0.5 (40)	77.0	2.0	79.0 (3200)
10	vor	78	467	36	(-)	(-)	10200	74.0 (7500)	5.0 (500)	0	1.0 (100)	18.0	2.0	20.0 (2000)
	nach 3 Tg.	65	393	108	(-)	(-)	3700	46.0 (1700)	9.0 (300)	0	1.0 (40)	41.0	3.0	44.0 (1600)
	10 Tg.	80	404	212	(+)	3%	4200	27.0 (1100)	11.0 (450)	0	0	59.0	3.0	62.0 (2600)
11	vor	89	505	31	(-)	(-)	7200	71.0 (5100)	7.0 (500)	0	1.0 (70)	20.0	1.0	21.0 (1500)
	nach 3 Tg.	71	434	32	(-)	(-)	3500	67.0 (2300)	5.0 (200)	0	1.0 (40)	25.0	2.0	27.0 (900)
	9 Tg.	71	387	62	(+)	2%	2000	53.0 (1100)	10.0 (200)	0	1.0 (20)	33.0	3.0	36.0 (700)
	16 Tg.	78	431	60	(+)	1%	4600	45.0 (2100)	8.0 (370)	0	1.0 (50)	43.0	3.0	46.0 (2100)
	28 Tg.	100	537	48	(-)	(-)	8400	45.0 (3800)	11.0 (900)	0	0	41.0	3.0	44.0 (3700)
	55 Tg.	82	526	36	(-)	(-)	6600	61.0 (4000)	6.0 (400)	0	1.0 (70)	28.0	4.0	32.0 (2100)
16	vor	100	569	26	(-)	(-)	6500	52.0 (3400)	8.0 (500)	0	1.0 (70)	37.0	2.0	39.0 (2500)
	nach 1-6 Tg.	96	489		(+)	7%	1700	17.0 (300)	6.0 (100)	0	1.0 (20)	73.0	3.0	76.0 (1300)
14	vor	87	492	54	(-)	(-)	5600	63.0 (3500)	7.0 (500)	0	1.0 (60)	28.0	1.0	29.0 (1600)
	nach 4-9 Tg.	78	430	80	(-)	(-)	3800	41.0 (1600)	14.0 (100)	0	0	42.0	3.0	45.0 (1700)

15	vor	90	569	56	(-)	(-)	6500	61.5 (3400)	4.0 (250)	0	0	32.5	1.0	33.5 (2200)
	nach 4-9 Tg.	85	436	58	(-)	(-)	4000	40.0 (1600)	8.0 (300)	0	0	49.0	3.0	52.0 (2100)
17	vor	80	443	72	(-)	(-)	10300	74.5 (7700)	6.5 (650)	0	1.0 (106)	18.0	1.0	19.0 (2000)
	nach 6 Tg.	55	249	424	(+)	2%	5900	58.0 (3400)	9.0 (550)	0	2.0 (120)	29.0	2.0	31.0 (1800)
	4-10 Tg.	47	247	320	(+)	4%	5100	59.0 (3000)	10.0 (500)	0	1.0 (50)	28.0	2.0	31.0 (1600)
18	vor	89	511	46	(-)	(-)	6400	68.0 (4400)	6.5 (400)	0	1.0 (60)	22.5	2.0	24.5 (1600)
	nach 6 Tg.	60	354	134	(+)	2%	3600	49.0 (1800)	11.0 (400)	0	3.0 (100)	37.0	3.0	40.0 (1400)
	4-10 Tg.	65	354	128	(+)	2%	4100	31.0 (1300)	11.5 (470)	0	1.0 (40)	54.0	2.5	56.5 (2300)
	17-28 Tg.	18	109	960	(+)	4%	7400	32.0 (2400)	11.5 (850)	0	0	53.5	3.0	56.5 (4200)
19	vor	87	485	40	(-)	(-)	6400	61.0 (3900)	7.0 (450)	0	1.5 (100)	28.5	2.0	30.5 (2000)
	nach 12-22 Tg.	56	229	96	(+)	2%	8900	50.0 (4400)	8.0 (700)	0	1.0 (90)	38.5	2.5	41.0 (3600)
	21-31 Tg.	74	368	260	(+)	5%	11200	53.0 (5900)	13.0 (1400)	0	2.5 (280)	29.5	2.0	31.5 (3600)

(白血球種類括弧内の数字は絶対数を示す。)

(5) 血液所見.

数匹の實驗例にて測定せる結果は第2, 3表に示す通りである。

家兎に於ても著明な白血球減少, 赤血球の減少及び之に伴ふ網狀赤血球の増加を認め得たが其の實驗例数が少いので鼠に依る實驗結果を些か詳細に觀察することゝす。

對照及び注射前検査20匹の血液所見は, 血色素量 80-100%, 赤血球 443萬-660萬, 網狀赤血球 26-94%, 白血球數 5000-10300 にして, 其の平均値は, 血色素 88.2%, 赤血球 501萬, 網狀赤血球 43.7%, 白血球 7530 に相當した。多きものと、少きものとに相當の差があるが、對照例にて數回に互に検査した値は殆んど一樣である。従つて、注射前後の所見を比較するのが最も妥當なりと信する。

鉛液注射の場合には、其の白血球數竝に其の百分率上に著變を認めないが、赤血球は多少減少し、血色素も之と平行し、網狀赤血球は、逆に増加を示した。Ra D,E,F 液注射の場合は、著明にして、特有な變化を呈した。即ち赤血球竝に血色素量は平行して漸次減少し網狀赤血球は著しく増加した。赤血球に形の不同、鹽基性斑點等は認められなかつたが、異染性は多數例にて見られ、有核赤血球が流血中に屢々認められた。白血球の減少最も著明にして、何れの場合にも明かである。之に伴つて、白血球百分率の變動も顯著にして、多少の相異はあるが總括的に見て次の様に言ひ得る。即ち淋巴球は百分率上も絶対數も共に著明に減少し中性嗜好白血球の百分率が著しく増

加する。其の絶対数は初め減少するが、後には増加し、桿状核のものが多くなつたが、骨髓性細胞の出現せるものは一例もない。尙多數例に於て、中性嗜好白血球中に中毒性顆粒を見た。酸性嗜好白血球及び鹽基性嗜好白血球は不定である。大單核細胞は初め、百分率上の増加はあるが、絶対数には餘り變化がない。

白血球数は半月後には再び増加し、正常値に成りしも、此の時に於ても淋巴球の減少と中性嗜好白血球の増加とが、尙認められた。赤血球並に色素量の恢復は少量注射の11號に於てのみ認められたが、其の他の實驗例の値より見ても其の恢復は白血球より著しく遅れる様に思はれる。

Radon 注射により、早期に白血球の増加が見られると云ふ人もあるが、其れは認められなかつた。其の他の所見は、Radon, Thorium X 等による文獻に大體一致して居る。

(6) 解剖所見

實驗動物中死亡せるものは可及的早期に剖検せるも、中に夜半に死亡し、數時間後解剖せるものもあつた。剖検時所見中主なるものを臓器別に述べれば次の様である。

造血器官 脾臓の大きさを比較すると第4圖の如くで、鉛液注射のものは全く變化がないが、Ra D,E,F 液注射のものは、注射後暫らくは變化が明らかでないが、日時を經過すると共に縮小し、128日を經過した11號が最も矮小であつて、大きさの恢復は1例も認められない。但し、其の色調に餘り變化はなかつた。淋巴腺は頸部及び後腹壁のものを主として検査せるに、Ra D,E,F 液を注射し長期間を經過せるものに於て著しく縮小せるを見た。骨髓は全體赤色髓で可成り灰

Fig. 4.
Grösse der Milz.

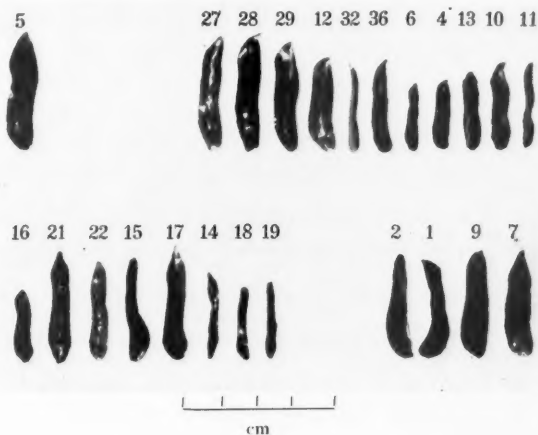
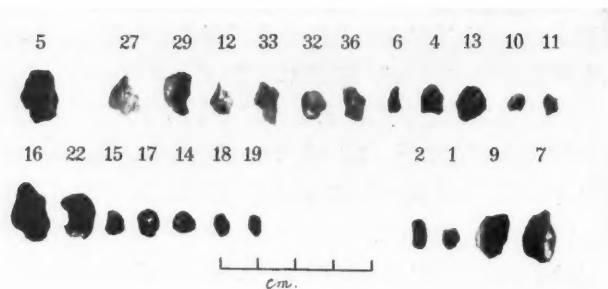
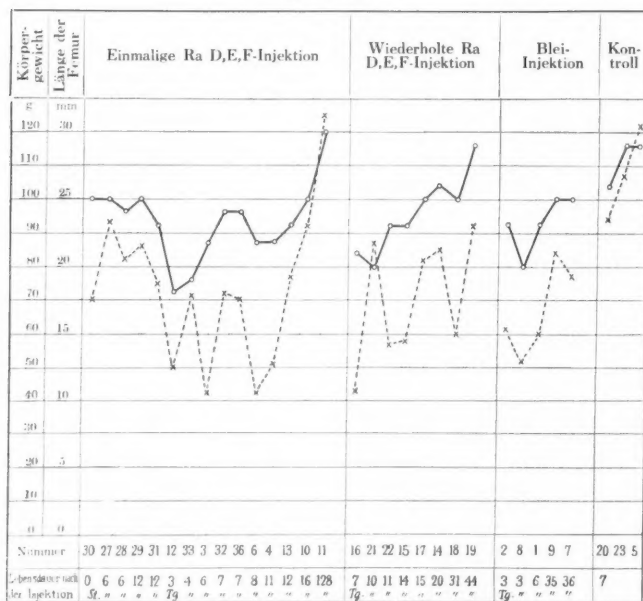


Fig. 5.
Grösse der Thymus.



白色を帯びたものもあつたが、脂肪腫と思はれるものはない。胸腺は大體、淋巴腺と同様に縮小する。其の大きさを比較すれば第5圖の通りである。

Fig. 6.
Länge der Femur.



(○—○ Länge der Femur; ××××× Körpergewicht der Ratten)

骨格 長骨の發育程度を大腿骨を以て比較せるに、大體、體重と比例するもの、如く、今其の長さと體重とを比較すると第6圖の様である。即ち、Ra D,E 及び F 液を注射すると骨の發

育は止るか、或は著しく遅れ、半月以上を経過すると、僅少乍ら再び成長を示す。

呼吸器 多数例(3, 4, 12, 30, 31, 11, 14, 及び16號)に於て、肺臓に暗赤色の小斑點を見、14號、16號及び11號にては全葉が赤色と成れるを認めた。

消化器 胃は大抵食物を相當に充満して居たが、18, 21, 22號の3匹は空虚であつた。胃及び小腸の一部に出血のありしもの多数例あり(2, 3, 10, 33, 17號)。3號及び18號は小腸内に相當長大の絛蟲寄生し居りし故之の影響をも考慮した。

肝臓 の大きさに大なる變化なきも、灰白色を帯びしもの多数あり(3, 6, 19, 22, 32號等)。18號及び19號は脂肪變性の爲め黄色を呈して居た。脾臓には著變を認めぬ。

循環器 心臓及び大血管に變化を認めず。

排泄器 腎臓の大きさは、各例殆んど差異を見ず、唯其の色調に灰白色を帯びたものがあつた。膀胱にも變化はない。

生殖器 主として、牡を使用したが、睾丸の萎縮したのは、11號のみであつた。

内分泌腺 著變なし。

中樞神経系 異常なし。

(7) 鼠の各種臓器に於ける Ra D, E 及び F の蓄積移動の實驗.

實驗方法 此の實驗には白大黒鼠を使用し、前記注射液 1-5 cc を尾靜脈より注射した。注射後早いものは、6時間で、遅いものは數ヶ月後 Ether 麻醉によつて殺し一部を以つて直ちに氷結切片を作つた。他は Formalin 及び純酒精で固定して組織學的検査に供した。氷結切片の一部は硝子板に竝べて、Autohistoradiographie 作製用に供し、他は Aluminium 箔上に竝べて乾燥後測定に使用した。

Radiographie に使用せる氷結切片は厚さ約 100μ であるから乾燥後は約 20μ 位となる。此を硝子板に竝べ脂肪水分等の寫眞乾板に附著作用するのを避ける爲、 6μ の Aluminium 箔で掩ひ寫眞乾板に密著して作用せしめた。露出は強さに應じて、2日乃至2週間位とした。Ra F の線は、Aluminium 中に於て約 23μ の飛程をもつから乾板には、Ra E の β 線の他 α 線も相當作用し得る。

放射性物質量の測定に用ひた氷結切片は約 300μ である。試料は乾燥を待つて成るべく屠殺の當日直ちに其の β 線放射能を測定し、此を以つて Ra E の量とした。此の試片を1ヶ月位放置する時は、最初存在せる Ra E (半減期5日)は全く壞變し去り、Ra D より新に發生せる Ra E が D と平衡に達する故、再び其の β 線放射能を測定して、Ra D の量を定めた。尙鼠に使用せる注射液は Rn 封入後1ヶ年以上を経過せるもので、平衡量の80-90%に達する Ra F を含有する故試料は何れも強き α 線放射能を示した。試片は何れも一定の厚さに切つてあるから、 α 線放射能の比は、

Ra F 含有量の比を示すものではあるが、切片の厚さが α 線の飛程と同程度であるから絶対量の測定は相當の誤差を免れない(Ra F の揮發を感り試片の燃焼は行はなかつた)。

結 果

a) Ra D, E, F の各臓器に於ける分布.

各臓器に於ける生の組織 1 gr 當りの全放射能は第 4 表の如くである。茲に全放射能は α 線と β 線との作用を合せたものである。

此放射能の測定には厚さ 20 μ 位の乾燥組織切片を使用し、此を 6 μ の Aluminium 箔を張つた検電器の窓に接近して外側に置いたので β 線は殆ど吸収されないが、 α 線は試片中でかなり吸収されて検電器に作用するのは一部分に過ぎない。即ち Ra F (α 線放射體) は Ra E (β 線放射體) に比較して試片中に含まれてゐる割合には其の作用が弱い、然し電離作用は α 線の方が遙に強いから斯様に α 線の作用が割引

Fig. 7.

Zeitliche Veränderung der Ablagerung des Radium D in 1 g frischen Gewebes für 1 cc der injizierte Menge bei Ratten.

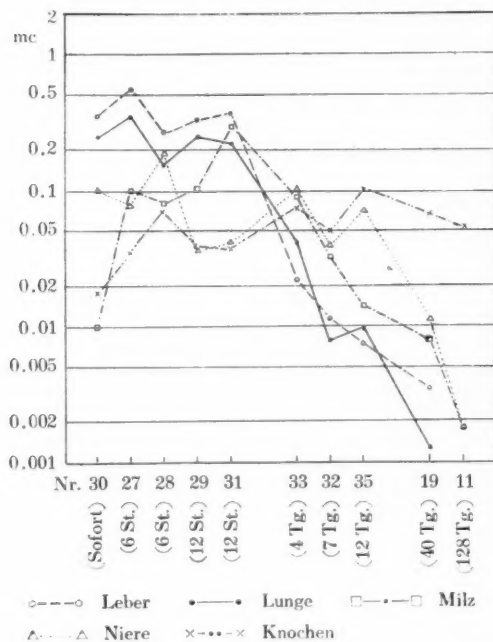
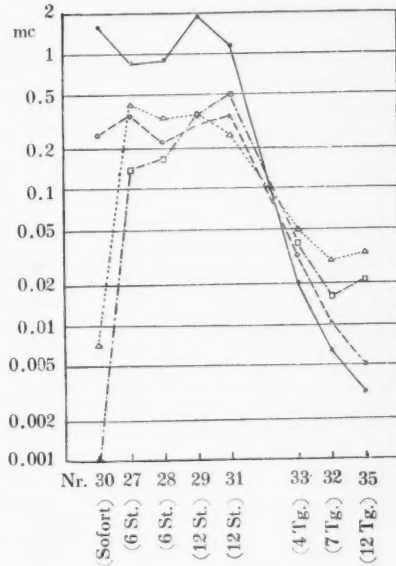


Fig. 8.

Zeitliche Veränderung der Ablagerung des Radium E in 1 g frischen Gewebes für 1 cc der injizierte Menge bei Ratten.



されて測られる方が Ra D,E 及び F を含めた全體としての放射性物質の量を知る上には寧ろ好都合である。

第4表により Ra D,E 或は F が明に蓄積されるのは肺, 肝, 腎, 脾, 骨及び骨髓で其の他の臓器には極めて少いことを知る。尤も注射後間もないものでは血液中に尙相當多量の放射性物質があり, 従つて心臓(多少血液を含む)にも稍多結果となる。腦脊髄には最も少い。之は Auto-radiographie でも明に認められる。

次に放射性物質が多量に含まれてゐる前記6臓器に就て特に Ra D, E, F 各別々の分布及び其時間的變化を調査せる結果は第7~9圖の如くである。圖に於て特に目立つ點は各

Fig. 9.

Zeitliche Veränderung der Ablagerung des Radium F in 1 g frischen Gewebes für 1 cc der injizierte Menge bei Ratten.

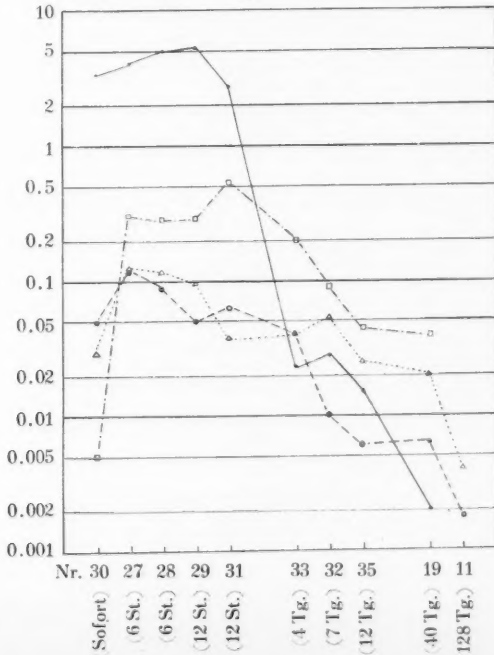


Tabelle 4. Aktivität pro Gram des jeden Gewebes bei den Ratten.

Nummer		30 [†]	27 [†]	28 [†]	29 [†]	31 [‡]
Injektionsmenge		4cc	4.5cc	3cc	5cc	3cc
Lebensdauer nach der Injektion		0	6 St.	6 St.	12 St.	12 St.
Gewebe	Gewicht	Aktivität pro Gram des Gewebes				
Leber	(4.3 g)	0.98	1.5	0.61	1.4	1.0
Lunge (beiderseits)	(0.60 g)	6.2	3.8	2.7	9.3	3.4
Milz	(0.34 g)	0.03	0.68	0.49	1.8	1.5
Lymphdrüse		0.051	ca0.1	—	ca0.1	—
Knochenmark (Femur)		ca0.1	ca0.2	ca0.3	ca1.0	ca1.0
Knochen (Femur)		0.076	0.20	0.24	0.20	0.11
Herz+Blut	(0.40 g)	0.25	0.054	0.024	0.055	0.049
Blut		0.27	0.049	0.020	0.061	0.052
Niere (beiderseits)	(1.04 g)	0.29	1.8	0.97	1.8	0.77
Magen		—	0.010	0.007	—	—
Blinddarm		—	0.035	0.035	—	—
Dünndarm		—	0.024	0.040	—	—
Dickdarm		—	0.004	0.025	—	—
Pankreas	(0.41 g)	0.025	0.027	0.023	0.055	0.020
Hoden (beiderseits)	(1.7 g)	—	0.009	0.011	0.027	—
Hirn		0.012	0.002	0.004	0.007	0.008
Rückenmark		—	0.002	—	—	—
Muskel		—	0.01	—	—	—

1 cc Lösung enthält Ra D,E und F, welche bei der Umwandlung von 5 mc Rn entstehen. Die Ionisationswirkung der Strahlung, welche auf das aus 1 mc Rn entstandenen Produkt zurückgeführt ist, wird als Einheit der Aktivität gewählt.

物質が臓器によつて蓄積の度を異にするのみならず時間的にも變化することである。

先づ注射後間もない鼠(27, 28, 29, 30 及び 31 號)に就て見るに:

i) 肺に於ける Ra E 及び F の量が目立つて多い。Ra D は肝臓次いで肺臓に多いが貯溜の度は Ra E 及び F の肺に於ける程顯著ではない。然し此差異が Ra E 及び F の化學的特性に基づくか否かは尙研究の餘地がある。其理由は Ra D のみ其同位元素たる鉛を添加しあるに對し Ra E 及び F は全く其種のものを含まないからである。餘りに微量の物質が其化學的性質とは全く無關係に他物質の沈澱等に附隨して移行することは放射性物質の取扱に際し屢々遭遇する事實である。

ii) Ra D 及び E 就中前者の肝臓への移行蓄積は比較的迅速に行はれ注射直後殺せる 30 號に於て既に著量が證明されるが、Ra F は全く趣を異にし最後まで肝臓へは殆んど移行しない。

iii) 脾臓は肝臓と著しい対照をなし放射性物質の蓄積移行が比較的緩慢で6時間後(27, 28 號), 12時間後(29, 31 號)と次第に其の量が増加する。尙肝臓では Ra D が比較的多いのに対し, 脾臓には Ra E 及び F が多く蓄積される。

iv) Ra D は骨にも案外に早く進入する。尤も此測定に用ひた試料では骨と骨髓とが完全には分離されてゐないので、此結果には骨髓による部分も多少は含まれてゐるであらうが、Ra D の骨への進入の速いことは Autohistoradiographie に於て骨髓を丁寧に取除いた部分にも相當放射能が認められる事實に徴し疑ない。

v) 骨髓は脾臓と似た結果を示す。然し放射性物質の蓄積は後者程多くない。

注射後數日を經過せるものに於ては分布状況は全く一變する。即ち:

i) 最初多量にあつた肺の Ra D, E 及び F は何れも急速に移動して殆んど影をひそめる。唯 Ra F が小集團をなして斑點狀に稍々永く残ることが Radiographie の上に認められる。

ii) 肝臓の Ra D も相當急速に減少する。即 Ra D が肝臓に多く蓄積されてゐる期間は黒鼠では注射後1~2日間だけである。數日を經過せるものに於ては寧ろ腎臓脾臓等の方に Ra D が多い。Christiansen, Hevesy^(2,3)等は兎に於ては Ra D は主として肝臓に溜ると報告してゐるが如何なる時期に於てなるかは判らない。

iii) 腎臓脾臓及び骨に於ける放射性物質量の減少は比較的緩慢で、Ra D は腎臓及び骨に、Ra E は腎臓に、又 Ra F は脾臓に永く殘留する。就中骨に於ける Ra D は數ヶ月後にも尙多量見出される。

b) Autohistoradiographie.

前述の各臓器に於ける放射性物質の分布状況の概要は Autohistoradiographie に依つても窺ひ知ることが出来る。例へば腎臓は切片を作つた直後の方が永く放置せるものよりも寫真作用強く(第12圖) Ra E が比較的多いことを示すのに對し、肝臓では全く逆の結果になり Ra D の多いことを示す。然し Autohistoradiographie が前項の電氣的測定法に優る所以は臓器の各部に於ける分布状況を稍々詳細に知り得ることにある。特に組織學的所見と對比する時興味がある。下に其の概要を列挙する。

i) 肺臓に於ける分布は肺の構造からも考へられるやうに極めて不均等で放射性物質の多量に集中せる所と殆んど皆無の所とがある。

注射後數日を經過せるもの、肺臓には放射性物質は殆ど認められず僅に Ra F が所々に集團をなして殘留するに過ぎない。Ra F の集團の Radiographie は其の α 線の作用により顯微鏡下に特有の像を呈し容易に Ra D 或は E と區別される。又 Ra F α 線の作用は寫真乾板と試料との間に 20μ 位の Aluminium 箔を挿入すれば全く消失する。

ii) 肝臓に於ける分布は略々一樣である。但注射直後藥殺せる30號の寫真像のみは稍々斑ちである。數日を經過せるもの、中には太い血管に沿うて(輸膽管?)特に放射性物質の多いもの

がある。

iii) 腎臓に於ける分布も極めて特異で、髓質には殆どなく皮質に多い。中でも皮質の中層に多い。之は *Lacassagne, Lattès & Ladivan* ⁽¹⁷⁾ によつて早く氣付かれた事實である。數日以上を経過せるものでは皮質に於ける分布は略く一様である。

腎臓に於ける分布は斯様に不均等であるから切片の取り方に依り組織 1 gr 當りの放射性物質の量にかなりの差違あるを免れない。

iv) 脾臓に於ける分布もかなり不均等で、放射性物質は所々に集團をなし斑紋様の寫眞像を示す。脾臓には Ra F が多い爲斯様な斑點を顯微鏡下に見ると線様の飛跡が放射狀をなしてゐるのが看取される(第 17 圖)。斯様な集團が鼠の生きてゐる間に既にあるか否かは判然しないが、肝臓血液等が相當多量に Ra F を含む場合でも斯る像を示さない事實に鑑れば生前から出來てゐると見る方が妥當であらう。

v) Ra D は骨のみならず爪齒等にも案外早く進入し而も長期に互り蓄積される(第 18, 19 圖)。

(8) 組織學的所見。

各組織は一部放射性物質の測定に供したが、其の殘部を Formalin 又は純酒精にて固定し、主として、Paraffin 包埋切片を製作し、Haematoxylin-Eosin 重染色、*van Gieson* 氏染色、*Mallory* 氏染色を施し檢鏡した。尙必要に應じては、氷結切片によりて又 Celloidin 包埋に依り切片を製作し、酸化酵素反應、脂肪染色、Plasmazellen 染色、纖維素染色、格子纖維染色等を行つた。更に數匹に對しては Trypanblau を以つて生體染色を施し、色素の運命と Ra D, E, F の運命とを比較研究した(第 5 表參照)。

結果

鼠に於て、Radium の比較的多量に蓄積せる臓器の所見を述べるに次の様である。

脾臓 鉛液注射後 3 日目に死亡せる 2 號及び 8 號は其の淋巴濾胞縮小し、淋巴球は減少し、脾髓に骨髓性化生が起り、細網細胞の増加が見られ、6 日目に死亡せる 1 號に於ては、淋巴性細胞は殆んど消失し、骨髓性化生が著明なれる一方脾髓細胞の退行變性もあつた。同じく月餘を経過した 7 號及び 9 號にては、脾髓内の骨髓性細胞は非常に多く、細網細胞は脾髓及び濾胞周圍層に於て増加し、淋巴濾胞も殆んど正常の状態に恢復し、退行性變化は毫も認められない。

Ra D, E, F 液注射の場合は之よりも更に著しく然かも長期に互る變化が見られた。注射後 6 時間(27 號及び 28 號)にして既に淋巴濾胞内の核破壊産物増加し、脾髓内に

Tabelle 5. Vitale Färbung.

		Ra D,E,F-Injektion				Kontroll			
Nummer		35	43	41	42	37	38	39	40
Radium D,E,F- Injektion	Einmalmenge	2.0cc	1.0cc	1.0cc	1.0cc	—	—	—	—
	Wiederholung	1	2	3	3	—	—	—	—
	Interval	—	3 Tg.	6 Tg.	6 Tg.	—	—	—	—
	Gesamtmenge	2.0cc	2.0cc	3.0cc	2.5cc	—	—	—	—
1% Trypanblau	Wiederholung	3	5	5	5	5	5	4	5
	Gesamtmenge	1.6cc	2.7cc	2.3cc	2.0cc	2.0cc	5.0cc	4.0cc	5.0cc
	Zeit	nach der Radium Inj.		vor der Radium Inj.		sofort getötet		nach mehrere Tagen getötet	
Lebens- dauer nach Rad. Inj.	von Anfang	13 Tg.	30 Tg.	23 Tg.	23 Tg.	—	—	—	—
	nach letz. Inj.	13 Tg.	24 Tg.	10 Tg.	10 Tg.	—	—	—	—
Lebens- dauer nach Vitalfärbung.	von Anfang	6 Tg.	8 Tg.	32 Tg.	32 Tg.	18 Tg.	16 Tg.	27 Tg.	27 Tg.
	nach letz. Inj.	1 Tg.	1 Tg.	23 Tg.	23 Tg.	3 Tg.	4 Tg.	17 Tg.	17 Tg.
Körpergewicht beim Tod		95 g	58 g	63 g	93 g	75 g	86 g	73 g	93 g

も核破壊産物があり一方骨髓性細胞が増加する。12 時間後には (29 號及び 31 號) 更に著しく、濾胞は多少縮小し骨髓性細胞の増加は更に著しく、細網細胞の増加もあるが、一方脾臓細胞の退行變性も著しく、赤血球喰現象が認められた。3-4 日後 (12 號及び 33 號) になると、淋巴濾胞中の淋巴細胞は殆んど消失し、核破壊産物多く細網細胞のみ残存し又其の増加が認められる。脾臓にても、細網細胞が増加し、骨髓性細胞も相當に見られる。注射後 1 週間を経過せるもの (3 號 32 號 36 號及び 6 號) に於ては、淋巴濾胞は全くその痕跡を認むるのみで、細網細胞は、紡錘形となり、纖維化し、脾臓には骨髓性細胞 (酸化酵素反應陽性) が多数に認められる。11-12 日目 (4 號及び 13 號) に於ては、淋巴濾胞の周囲層に Eosin で薄赤く平等に染まる壊死層があり、出血を伴ひ、又核破壊産物多し。脾臓の細網細胞が著しく紡錘形となり、萎縮細長型のものが索状に残存し、酸化酵素反應陽性の骨髓性細胞も非常に減少す。16 日目 (10 號) には、壊死竈はないが濾胞の境界不明瞭となり、細網細胞は、萎縮細長型を呈し、酸化酵素反應陽性の細胞が未だ相當に残存す。脾臓内の Haemosiderin 沈著が上記のものより甚しく増加せるを認む。128 日を経過せる 11 號にては濾胞の存在不明瞭にして、脾臓は全く纖維状となり、酸化酵素反應陽性の細胞も少く、Haemosiderin 沈著も減少す。

Ra D,E 及び F 液を反復注射せるものに於ては同様の變化を認めたと、更に著明である。即ち 16 號, 21 號及び 22 號に於ては、淋巴濾胞は僅かに残るのみで、脾髓の細網細胞、骨髓性細胞は相當に存在す。18 號及び 17 號は 13 號と殆んど同様の所見で、濾胞周囲層に壞死があり、全體纖維性となり、Haemosiderin 沈著は大ならず、15 號(注射開始後 20 日)にては、濾胞は殆んど萎縮消失し、脾髓は纖維性となり、細網細胞は萎縮細長型のものゝみで、其の核は不正形となれるもの多く、酸化酵素反應陽性の細胞少く、骨髓巨細胞を缺除す。Haemosiderin 沈著、赤血球喰現象は顯著である。18 號(20-31 日目)19 號(34-44 日目)も大體之と同様の所見であるが、赤血球喰現象、Haemosiderin 沈著が更に著しく多く、酸化酵素反應陽性の細胞が極めて少い。生體染色を行へるものにては脾臓内の色素を採つた細胞が對照より多い。即ち細網細胞の増殖が明かに認められ、而かも夫れ等に退行變性が少い。淋巴濾胞内には色素を採つた細胞が餘らない。

Radium 鹽を以つてした Rosenthal,⁽²⁹⁾ Thomas & Bruner⁽³⁸⁾ 等の實驗成績は何れも月餘を経過せる場合の報告であるが余等の所見と一致して居る様である。前述の如く期間を異にすれば色々の過程が見られるのである。

淋巴腺 主として頸部淋巴腺を取り検査したが、又或ものは、後腹壁淋巴腺を検査した。

鉛液注射の場合に於て、3 日目(2 號及び 8 號)に淋巴性細胞著しく減少し、細網細胞が多く残存するが、其の細網細胞は退行變性し、軽度の多核白血球の浸潤がある。6 日目(1 號)のものは白血球の浸潤が可成り強度で、退行變性も未だあるが一方細網細胞の増殖せる部を認む。1 ヶ月後(7 號及び 9 號)には殆んど正常の状態に恢復し、胚中心を認む。

Ra D,E 及び F 液注射のものを注射後の期間に應じて検査せるに次の様である。注射後 6 時間(27 號及び 28 號)にして既に胚中心不明瞭となり、淋巴性細胞が多少減少し、反應中心に核破壊産物増加し、Plasmazellen が多数に出現す。12 時間後のもの(29 號及び 31 號)は Plasmazellen が著しく増加し、其の中に Russel 氏小體を含有せるものがあり、淋巴性細胞は更に減少してゐる。3-4 日後のもの(12 號及び 33 號)では、反應中心が消失し、淋巴性細胞のみならず、細網細胞、Plasmazellen も退行變性し、核破壊産物多く、多核白血球浸潤、Makrophagen の出現があり、實質中に Haemosiderin 沈著が認められる。1 週間後のもの(3, 32 及び 36 號)には、核破壊産物、退行變性に陥れる細胞減少し、淋巴性細胞も僅少であるが、細網細胞の増殖があ

る。11日目(4號)及び12日目(13號)に於ては、淋巴性細胞の退行變性、核破壊産物が未だ可成り多く、細網細胞は増加す。16日目(10號)も先づ同様の所見で、128日目(11號)になるまで皮質結節、反應中心が現はれ、淋巴腺としての形が大方恢復して居る。但し核破壊産物が未だ相當にあり、多核白血球の浸潤も認められた。

Ra D,E 及び F 液反復注射の場合に於ても 16, 21, 及び 22 號では、反應中心消失し、淋巴性細胞は所々に集り、皮質結節を作り、髓索中に Plasmazellen が多数ある。15 號及び 17 號に於ては、皮質結節も不明瞭となり、著しく細胞に乏しく、細網細胞迄退行變性に陥り、核破壊産物多く、其の構造が全く不鮮明となつてゐる。14 號に於ては、核破壊産物が尙存在し一方細網細胞のみならず、淋巴性細胞迄増加し、再生像が著しい。但し未だ皮質結節、反應中心は出現して居ない。

Martland^{23, 24)}は初期に増殖期があるを云ふが其れは認められない。其の他の變化は Martland 其の他の報告と同様であつた。骨髓性化生も認められなかつた。

胸腺 鉛液注射にて、3 日目に(2 號及び 8 號)淋巴細胞が著しく退行變性し、其の数を減じ、皮質と髓質との境界が不明瞭となるが、7 日目(1 號)には、Epithelzellen も淋巴性細胞も共に多少増加し來り、1 ヶ月後(9 號及び 7 號)には殆んど正常に變らぬ像となる。

Ra D,E, 及び F 液注射の場合は、注射後 6 時間(27 號及び 28 號)にして既に、淋巴細胞の軽度の退行變性で数の減少が見られ、12 時間後(29 號及び 31 號)には、皮質が薄くなり、Epithelzellen にも多少の退行變性が起る。3 日後(12 號及び 33 號)には皮質と髓質との境界が不鮮明となり、淋巴細胞及び Epithelzellen の退行變性に陥れるもの多く、核破壊産物が多数に認められる。7 日—12 日目のもの(32, 36 及び 13 號)も大體同様で、128 日目(11 號)に於ても Epithelzellen の退行變性、核破壊産物等が認められた。反復注射の場合も退行變性強度で 14 號(11-20 日目)になるまで、皮質と髓質との境界不明瞭となり、Epithelzellen が纖維狀となつて來る。18 號及び 19 號に於ては全く細胞に乏しく、然かも退行變性に陥りしものが著しく認められる。

骨髓 便宜上、大腿骨の骨髓を以つて觀察することゝした。實驗動物が未だ幼小なるが故に、對照動物の骨髓は全部赤色髓で充滿せられて居た。鉛液注射の場合は 3 日目(2 號及び 8 號)に骨髓細胞が減少し、核破壊産物を多量に含有す。赤血球芽細胞や赤血球が最も著しく破壊せられ、骨髓巨細胞や骨髓細胞は比較的多く殘存せるを認めた。7 日目(1 號)には最早一般に其の数を増し、赤血球芽細胞も多数に現はれ、1 ヶ月後(7 號及び 9 號)には正常に復歸する。

Ra D,E,F 液注射に依つては6時間にして(27 號及び28 號)既に鉛液の場合よりも著明に細胞が減少し、毛細血管が著しく擴大す。白血球造血機能が最も障碍せられ、骨髓巨細胞も退行變性に陥れるもの多く減少する。12時間後(29 號及び31 號)は更に顯著となり、3日後(12 號及び33 號)に於ては益々細胞の数が減少するが骨髓巨細胞も赤血球芽細胞も未だ僅ふながら残存し、鉛のみの場合に比し、赤血球造血機能の障碍が比較的輕度である。1週間後(32 號, 36 號及び6 號)には骨髓性細胞が一般に多少増加して居るが骨髓巨細胞其の他のものに退行變性に陥つたものが相當にある。12日目(4 號及び13 號)では更に細胞が増加し、骨髓巨細胞等は正常以上に多數存在するが、其の核に核濃縮其の他の退行性變化を呈せるものが多い。16日目(10 號)は比較的細胞に乏しいが128日目(11 號)は先づ正常に近い。反復注射の場合も大體同様で16 號(2-7日目)は骨髓性細胞が著しく少いが21 號, 22 號(1-11日目)15 號(4-14日目)に於ては最早細胞が多少増加し來り、14, 17, 19 號に順次其の細胞が増加し、良く分化して來るが何れも退行變性に陥れる細胞を多く含んで居る。

Martland^[20, 21]は慢性 Radium 中毒の際骨髓に(1) hyperplastic marrow stage (2) cellular replacement fibrosis (3) replacement by noncellular fibroblastic tissue の3期を分類して居り、Radium 鹽を以つてせる動物實驗で Rosenthal^[22]も之を認め、Thomas & Bruner^[23]は同様にして、骨幹部には hyperplastic marrow を、骨端部には aplastic marrow を見たと云つて居る。本實驗では初め骨髓性細胞が著明に減少し、間もなく再生するが一方破壊作用が長期に亙り續く爲に中々正常の状態迄に恢復せず、hyperplastic marrow stage も fibrosis も共に見られなかつた。

骨骼 便宜上大腿骨にて検査した。鉛液注射に依つては何等の異常をも認めなかつたが、Ra D,E,F 液注射の場合は、注射後3日目(12 號及び33 號)頃より、造骨細胞に退行變性が起り、細胞が著しく扁平となり、其の数も減ず。1週間後(32 號, 36 號及び6 號)に於ても同様であるが、10日目頃(4 號, 13 號)から其の再生が起り、数を増し、16日目(10 號)には非常に多數の造骨細胞を見た。反復注射の場合も同様で16 號(2-7日目)21 號, 22 號(1-11日目)にては造骨細胞の退行性變化があるが、14 號, 18 號, 19 號等には殆んど變化を認めなかつた。尙12 號, 6 號, 22 號及び17 號に於て、軟骨増生層及び軟骨肥太層の細胞に退行變性があり、軟骨突起は其の数を減じ、細長く蛇行して居たが、其の他のものに斯かる變化を認めないから放射線の直接の影響とは云ひ難い。

Radium 鹽並びに Thorium X では一般に骨の變化が著しく、骨折、骨壞疽等が

見られるのであるが、本実験では他臓器の変化に比し非常に軽度である。之は Ra D は多く蓄積するが放射能の強い Ra E 及び F が少い爲だと思ふ。

肺臓 鉛液注射に依り3日目(8號及び2號)に肺胞の毛細血管壁に退行變性が起り、赤血球喰現象が存在し、7日目(1號)にも同様の所見を見たが1ヶ月後(7號及び9號)には何等の異常をも認めない。

Ra D,E,F 液注射の場合は、6時間(27號及び28號)にして既に毛細血管壁に退行變性が起り、淋巴濾胞内の細胞減少し、核濃縮に陥れるもの、核破壊産物等がある。12時間後(29號及び31號)には、淋巴濾胞は著しく縮小し然かも核破壊産物が多い。而して肺胞には毛細血管壁の退行變性がある以外に細網細胞様紡錘形の間胚葉性細胞が増殖し、更に白血球の浸潤があつて肥厚して居る。3-4日後(12號及び33號)には淋巴濾胞は非常に縮小し、細胞に乏しくなり核破壊産物も見當らない。肺胞壁の細胞は益々増加し、而かも其の核が退行變性を呈して居る。6-12日目(32號36號4號及び13號)に於ても殆んぞ同様の所見で、肺胞壁の退行變性が強い。16日目(10號)に於ては肺胞壁の細胞が減少して來て正常に近くなり、淋巴濾胞内に淋巴性細胞は少いが細網細胞が増殖して來る。128日目(11號)にては淋巴濾胞は正常に復歸して居る。反復注射の場合も大體同様の所見であつて16號(2-7日目)に於て肺胞壁に間胚葉性細胞(Mesenchymale Zellen)が増殖し、其れが退行變性し、淋巴濾胞は縮小す。21及び22號(1-11日目)15號(4-15日目)も大體同様の所見で、14號(11-20日目)に於ては肺胞壁の細胞が減少して居た。尚12號、18號、19號及び11號に於ては肺胞に鬱血或は出血があつたが放射性物質との關係は分らない。生體染色を行へるものに於ては色素を採れる細胞は別に増加して居ない。但し退行變性は色素を採れる細胞にも強く見られた。

肝臓 鉛液注射3日目(2號及び8號)に一部の肝細胞に脂肪變性が見られ、8號に於ては壞死に陥りしものがあり、其の所に白血球の浸潤があつて、其の周圍に脂肪變性に陥つた層がある。7日目(1號)には肝細胞に軽度の腫脹が見られるのみで1ヶ月後(7號及び9號)には肝細胞の退行變性は殆んぞなく、骨髓性細胞が Glisson 氏鞘内に増殖せるを認めた。特に7號では深く小葉内に迄入込んで居る。

Ra D,E,F 液注射の場合は6時間(27號及び28號)後既に肝細胞に軽度の退行變性が起り腫脹する。而して、脂肪變性ミ硝子滴變性ミが認められた。12時間後(29號及び31號)には更に退行變性が著明となり、特に中心部に多く核の不正形ミなれるもの、核融解せるもの、細胞の境界不鮮明のもの、脂肪顆粒あるもの等が見られる。3-4日

目(12 號及び 33 號)のものは、肝細胞の退行變性依然として著しく、*Kupffer* 氏星細胞にも腫脹せるものを認めた。一方に於て、肝細胞の小なるものが密集せる所も見られ肝細胞の再生像存す。7 日目(3, 32, 36 及び 6 號)のものは、其の變化が更に著明であつて、12 日目(4 號及び 13 號)になるに中心部の肝細胞は殆んど全部退行變性に陥り、核濃縮や核融解等が多数に見られ、周邊部には寧ろ再生像がある。*Kupffer* 氏星細胞にも核融解腫脹等の退行變性が著明となり、*Glisson* 氏鞘の結締組織が増殖して居る。16 日目(10 號)には之より更に廣範圍に亙り肝細胞が退行變性し、白血球の浸潤強く、再生像が見られない。128 日目(11 號)には、肝細胞にも星細胞にも退行變性は毫も見られず、肝細胞は増殖して、小さい細胞が密集し、肝細胞索が亂れて居る。*Glisson* 氏鞘の結締組織は可成り増殖し、膽管壁の細胞の増殖も見られる。

Ra 液反復注射の場合も大體同様で、16 號, 21 號, 22 號及び 15 號では、肝細胞の脂肪變性、核濃縮等が見られ、14 號(11-20 日目)に於ては、退行變性が非常に著明で中心部には空胞變性、核融解が強く起つて、強き白血球の浸潤があり、周邊部には肝細胞が比較的に残存して居るが、其の多くは脂肪變性に陥つて居る。18 號(20-31 日目)も肝細胞の退行變性強く、脂肪變性、核濃縮等が見られ、*Kupffer* 氏星細胞中に *Haemosiderin* 沈着があり、間質の結締組織は多少増加して居る。19 號(34-44 日目)に於ては、細胞の退行變性が尙存し、白血球の浸潤があつたが、一方に於て、再生が認められ、肝細胞も星細胞も共に増殖す。結締組織の増殖亦顯著である。生體染色を行へるものに於ては色素は主として *Kupffer* 氏星細胞に吸收せられて居る。先に生體染色をして後に Ra D, E, F を注射した 41 及び 42 號を見るに肝細胞より星細胞の方が退行變性が強い。Ra D, E, F 液注射後生體染色を施した 35 及び 43 號を見るに星細胞の数は全體として少いが退行變性強く色素の入り方の悪いものゝ、小さい乍ら良く色素の這入つて居るものゝがある。即ち、一方に星細胞の再生が認められる。

腎臓 鉛液注射に依り 3 日目(2 號及び 8 號)には細尿管主部の上皮に潤濁腫脹が認められるが、7 日目(1 號)には全く異常なく、1 ヶ月後(7 號及び 9 號)には何等の變化も認められない。

Ra D, E, F 液注射の場合は、6 時間後(27 號及び 28 號)既に細尿管主部の上皮に退行變性が起り、核融解、急性腫脹、核濃縮等が見られ、糸毬體の *Bowman* 氏囊にも多少の腫脹がある。12 時間後(29 號及び 31 號)には *Bowman* 氏囊の腫脹増加し、多少核の退行變性が見もれる。細尿管主部の上皮は空胞變性、核融解、核崩解、等に陥りしものや、壊死に陥りしものあり、管腔内に稍々鹽基性に染色する壊死物が顆粒質

状に充滿す。脂肪變性はない。Henle 氏蹄係部の細尿管内には、圓嚢があるが此の上皮には變化がない。3-4 日目 (12 號及び 33 號) に於ては Bowman 氏囊の上皮は再生し其の數を増し腫脹は消失して居る。細尿管主部の上皮に未だ空胞變性のある所があるが、核が小さく稍々過染色性にして密集せる所がある。即ち再生像が見られるのである。Henle 氏蹄係部(太い脚)の上皮に核濃縮、空胞變性等の退行變性があり、其の管腔内に圓嚢がある。7 日目 (3, 6, 22 及び 36 號) になるに、絲毬體及び細尿管主部には變化がなく Henle 氏蹄係部の太い脚の上皮にのみ空胞變性があり、其の管腔内に Eosin 可染性網狀の物質が充滿してゐる。硝子様圓嚢を含有せる部も認められる。12 日目 (13 號) に於ては皮質外側に近い主部の上皮に空胞變性があるが、核の大小があつて再生像も勿論著明である。Henle 氏蹄係部上皮の退行性變化も輕度で圓嚢も著しく減少す。16 日目 (10 號) には細尿管主部及び Henle 氏蹄係部の上皮に空胞變性があり、前者には脂肪變性を認め、後者の管腔内には 16 日目のものより稍々多量の圓嚢を含有する。128 日目 (11 號) には絲毬體に異常なく、細尿管主部上皮に異型肥大があつて著しく大なるもの、核を 2 箇有するもの、不正形のもの等があり、又核濃縮、空胞變性も見られる。Henle 氏蹄係部には異常なく、圓嚢は殆んど認められない。

反復注射の場合は、16 號に於ては主部上皮の退行性變化が見られ、15 號にては主部上皮の退行性變化と共に、一方に於て其の再生があり、Henle 氏蹄係部上皮にも空胞變性が起つて居る。14 號 (11-20 日目) には主部上皮の退行性變化があり、脂肪變性が輕度に認められたが、一方再生像もあり、Henle 氏蹄係部上皮の退行變性も見られる。圓嚢は餘り見られない。18 號 (20-30 日目) も大體同様であるが、19 號 (34-44 日目) には主部上皮の異型肥大並に空胞變性が認められた。圓嚢は見當らない。生體染色を行へるものを見るに、色素を採れる顆粒が腫脹し不鮮明になれるもの、又不規則に偏在せるもの等があつて、細尿管主部に退行變性が強いことが明かに認められる。

副腎 鉛液注射に依つて副腎には殆んど變化が起らないが、Ra D,E,F 液を注射するに 6 時間後 (27 號及び 28 號) 既に皮質の毬狀層の細胞に腫脹が起り、不正形核のものがあつて、同所に多量の類脂肪體を含有す。12 時間後 (29 號及び 31 號) には同所に更に著明な退行變性が認められ、核濃縮に陥れるものが多く、束狀層の脂肪は減少するが毬狀層には多量の脂肪存す。1 週間後 (33, 32 及び 36 號) のものに於ては毬狀層は萎縮狀となり、12 日目 (13 號)、16 日目 (10 號) には、毬狀層に小なる細胞が密集し、其の數が増加して居る。而して、束狀層にも毬狀層にも平等に脂肪體を含有す。128 日目 (11 號) には、皮質全體の細胞に大小があるが核の退行性變化はない。反復注射の

場合に於ても、16 號、21 號及び 22 號には毬狀層の退行變性、類脂肪體沈著が見られ、15 號、17 號、14 號にては同所に萎縮を認めた。18 號は同所に細胞多きも 19 號は未だ萎縮性であつた。15、17、14、18 及び 19 號に於ては束狀層にも毬狀層にも共に脂肪は著しく少かつた。

(9) 總 括

1 cc 中 Ra D 約 1/400 mc, Ra E 約 1/400 mc, 及び 5 ESE の Ra F を含有する注射液を成熟家兎及び幼若大黒鼠に注射し、其の排泄狀況、體內各臟器への分布狀態を検査し、同時に其の血液像及び各種臟器に及ぼす病理組織學的變化を検査した。其の結果を要約すれば次の如くである。尙實驗の便宜上少量の鉛を添加したので、鉛のみによる影響も見た。

(1) 生活狀況 注射直後體重の減少を來たし、發育は著しく遅れた。鉛のみでも初期の體重減少はあるが其の恢復が早い。

(2) 排泄狀況 Ra D を兎に注射すると尿及び糞より多量に而も迅速に排出される。尿よりの排泄は特に迅速で注射後 1 日位の間に多量に排出され 2 日目には半分以下となり引續き排出量は急速に減少する。糞による排出は稍遅れ且尿に於ける程一度に多量は排出されないが持續的である。

經口的投與の場合は Ra D の大部分は消化管を素通りし尿には僅しか現れない。

(3) 血液所見 鉛液のみで赤血球竝に血色素量の減少竝に之に伴ふ網狀赤血球の増加は認められたが白血球像の變化は起らない。Ra D, E, F 液注射の場合は赤血球の減少は更に著しく、白血球の顯著なる減少を見た。淋巴球は非常に減少し、中性嗜好白血球は初期には多少減少することあるも後次第に増加し、多數例で中毒性顆粒を認めた。大單核細胞は減少しない。而して白血球数は再び次第に増加して來るが淋巴球は中々増加しない。赤血球の恢復も遅い。

(4) 剖檢所見 最も顯著なのは脾臟、淋巴腺及び胸腺の縮小で、其の恢復は殆んど認められない。骨の大きさは大體體重と平行し、肝臟は灰白色を帯びたもの多く、脂肪變性の爲めに黄色を呈したのもあつた。

(5) 各臟器に於ける放射性物質の分布 Ra D, E 及び F を大黒鼠に注射すると初めは Ra D は肝臟に、Ra E 及び F は肺臟に最も多く見出される。數日を經過すると Ra D は腎臟及び骨に、Ra E は腎臟に又 Ra F は脾臟に比較的多く見出される。

Ra D は鉛、Ra E は蒼鉛の同位體であるから鉛或は蒼鉛の鹽類を注射すれば全く同様の動きを示す筈である。

(6) 組織學的所見 (A) 脾臟 鉛液注射でも淋巴濾胞の縮小が起り、脾髓に骨髓性化生が認められたが間もなく淋巴濾胞は恢復し、1 ヶ月後は正常に歸る。唯骨髓性細胞の増加のみが残存

した。Ra D,E,F 液注射の場合は6時間後既に淋巴濾胞及び脾臓に退行變性が起り、一方脾臓に骨髓性細胞の増加が起る。淋巴細胞は次第に減少し遂には全く消失して濾胞は細網細胞のみで纖維化して来る。12日目頃には濾胞周囲層に壊死が起り出血を伴ふ。脾臓に骨髓性細胞が増加するが一方破壊が著しく、次第に減少し来り骨髓細胞も消失し遂には全體が萎縮せる細網細胞で纖維性化する。Haemosiderin 沈著、赤血球喰現象は10日目頃から増加するが1ヶ月後には再び減少す。128日目のものに於ても恢復の徴が見られない。

(B) 淋巴腺 鉛液でも淋巴細胞の減少が著明であるが1ヶ月後には正常の状態に恢復する。

Ra D,E,F 液は矢張り淋巴細胞が著しく破壊せられる。注射直後より Plasmazellen 及び細網細胞の増殖が起るが是等の細胞も退行變性し非常に細胞に乏しくなる。然し1ヶ月後頃から多少恢復が見られた。骨髓性化生は見られなかつた。

(C) 胸腺 鉛液でも淋巴細胞は著しく減少し、皮質と髓質との境界が不明瞭となるが Ra D, E, F 液に依つては更に著しい。淋巴性細胞も Epithelzellen も共に破壊せられ細胞が非常に減少し、而かも著しく萎縮する。鉛液では1ヶ月後には正常の状態に恢復したが Ra D,E,F 液では少しも恢復が認められなかつた。

(D) 骨髓 鉛液では骨髓の細胞が破壊減少するが Ra D,E,F 液では更に著しく減少する。鉛液では主として赤血球形成機能が障碍せられるが Ra D,E,F 液では白血球形成機能の障碍の方が更に一段と顯著である。1週間後には既に骨髓性細胞が増加して来るが細胞の退行變性は依然として強く、骨髓巨細胞等も其の數を増すが核濃縮に陥つたものが多い。而して1ヶ月後には殆んど正常に近く恢復するが未だ退行變性に陥つたものが相當に見られた。

(E) 骨格 鉛液では變化が起らないが Ra D,E,F 液では3日目頃から造骨細胞 (Osteoblasten) が退行變化に陥り減少するが2週間後には却つて増殖し間もなく正常の状態に恢復する。數例では軟骨部に退行變性があつた。骨には Ra D が多量に相當長期間蓄積せられるが Ra F は少ない。Ra E が出来ると同時に他に移動すると考へられるから骨には變化が少いわけである。

(F) 肺臓 鉛液注射で毛細管壁の退行變性が認められたが間もなく再生してしまふ。Ra D, E, F 液注射の場合は此の外に肺胞壁中に間胚葉性細胞 (mesenchymale Zellen) が増殖し来り、白血球の浸潤もあり、肺胞壁が肥厚する。而かも是等の肺胞壁の細胞に退行變性が起る。2週間後には減少して正常に復する。即ち Ra D,E,F は多分、肺胞壁中に多量に吸収せられる爲に同所に斯る變化が起るのであると考へられる。

(G) 肝臓 鉛液注射で3日目頃肝細胞に相當強い退行變性が認められるが1週間後には既に恢復し来り、1ヶ月後のものに Glisson 氏鞘内に骨髓性細胞の増殖が認められた。Ra D,E,F 液注射は6時間後既に肝細胞に脂肪變性、硝子滴變性が起り、次第に増強し核濃縮、核破壊も起る。中心靜脈の周圍に變化著しく小葉周邊部には軽度で、此處に寧ろ肝細胞の増殖が認められる。

3日目頃より *Kupffel* 氏星細胞にも退行性變化が起り之も次第に増強する。10日後には *Glisson* 氏鞘の結締織の増殖が見られる。1ヶ月後には肝細胞並に星細胞の退行性減退し、逆に其の數を増し *Glisson* 氏鞘の結締織は益々増加する。

(H) 腎臓 鉛液で3日目頃に細尿管主部の上皮に潤濁腫脹が見られるが一週間後には恢復し、1ヶ月後には何等の變化も認められない。Ra D,E,F 液では6時間後既に細尿管主部の上皮細胞に強い退行性變化が起り糸絨體の *Bowman* 氏囊上皮細胞も多少腫脹し12時間後には更に増強し、細尿管主部上皮の壊死さへ見らるゝのであるが數日後には再生が起り、*Henle* 氏蹄係部の細尿管内に Eosin 可染性網狀の物質や圓球が充滿し、其の部の上皮に最も退行性變化が著しい。即ち糸絨體より排泄せられたる放射性物質が細尿管主部の上皮に吸収せられ同所に壊死を起し、其の壊死物質が剝離して *Henle* 氏蹄係部に至り、其の爲に同所に退行性變化を生ぜしものなると思ふ。此の事實は *Autohistoradiographie* で初め皮質の中央部に濃き陰影ありしものが後皮質の内層に移行せる所見と一致するものである。10日以上を經過すると主部に軽度の退行性變化が見られる。之は主として脂肪性變化で、1ヶ月後には同所に細尿管上皮細胞の異形肥大が認められた。即ち多量の放射性物質は既に排泄せられて、少量のものが作用するが爲起つた變化と考へられ、之も *Autohistoradiographie* の所見と一致す。

(I) 副腎 鉛液では何等の變化も認められないが Ra D,E,F 液では初期に髓狀層に退行性變化が起り、同層が縮小するが、10日後には再生せるを認めた。

結 語

生體に Ra D, Ra E 及び Ra F を注射するに特有の經過を取り排泄せらるゝが、或量は相當長期間體内に止り、而かも各臓器に依り、其の滯留量、滯留期間並に滯留物質を異にする。

組織により放射線感受性の異なる事は看過し得ないが、 α 線の影響が最も顯著であるから Ra F の多く蓄積せらるゝ所に變化が強い。大量に蓄積すれば、 β 線の作用も勿論著しい。

同位體元素は同様の經過を取り、各種臓器に分布せらるべき故、此の事實を考慮して、初めて人工放射性物質を治療に應用し得べきである。

本稿は長與會頭の御校閲を忝うしたるものにして、且實驗中終始山川科長の御指導と御鞭撻とを賜はりしものなることを記して爰に深厚の謝意を表す。尙病理學的方面に於て負ふ所極めて多き瀧澤博士に深謝する。

文 獻

- 1) Brill, O., u. L. Zehner,; Über die Wirkungen von Injektionen löslicher Radiumsalze



Fig. 1. Photographie der Ra D, E u. F injizierten Ratte Nr. 13 (l.) und der Kontrollratte Nr. 5 (r.) (10 Tage nach der Injektion).

Milz

Lunge

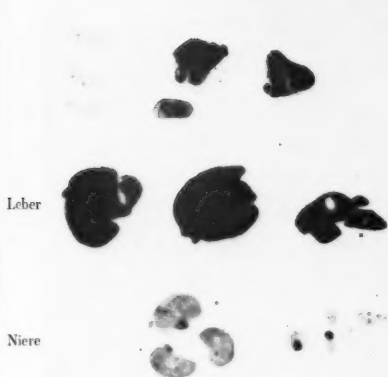


Fig. 10. Ratte Nr. 30 (sofort getötet nach 4cc Injektion; 3 Tage lang exponiert).

In der Milz die radioaktiven Substanzen noch nicht nachgewiesen. Die Verteilung in der Niere homogen. Der dünne Schatten um die Lunge wurde durch die radioaktive Substanz im Blut hervorgerufen.



a (3 Tage lang exponiert; sofort nach dem Tod)

b (4 Tage lang exponiert; ein Monat nach dem Tod)

Fig. 12. Ratte Nr. 31 (12 Stunden nach 3cc Injektion getötet). Der Gehalt an radioaktiven Substanzen in der Milz ist viel stärker geworden. Die Verteilung in der Niere zeigt ein mehr oder weniger anderes Verhalten als bei Fig. 11.

Wenn wir die Verschattung der unmittelbar nach dem Tod, und einen Monat nach dem Tod aufgenommenen Platte vergleichen, so finden wir in der Niere der ersteren stärker als die letzteren; in der Leber umgekehrt. Es bedeutet, dass in der Niere Ra E relativ in grösser Menge vorhanden ist, in der Leber vorwiegend Ra D. Dies stimmt mit den Messergebnissen überein.

Milz

Niere

Leber

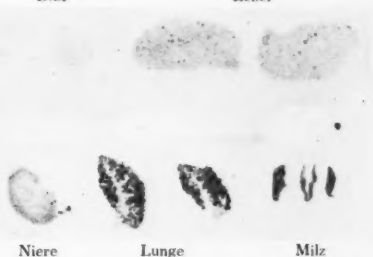


Fig. 11. Ratte Nr. 27 (6 Stunden nach 4.5cc Injektion getötet; 3 Tage lang exponiert).

Die Milz zeigt schon starke Ablagerung und unregelmässige fleckige Verteilung der radioaktiven Substanzen. Diese Pünktchen deuten auf die Anhäufung von Ra F hin (im Fig. 17 vergrössert dargestellt). Die Verteilung in der Niere ist auch eigentümlich; die Produkte finden sich vorwiegend in der Rinde, und zwar an der inneren Seite.

Blut

Leber



Niere

Lunge

Milz

Fig. 13. Ratte Nr. 22 (2-11 Tage nach je 1cc Injektion getötet; 9 Tage lang exponiert).

In der Lunge, Milz und Niere sind noch mässige radioaktiven Substanzen nachgewiesen.



Fig. 14. Ratte Nr. 33 (4 Tage nach 3cc Injektion getötet; 10 Tage lang exponiert).
In der Lunge sind keine radioaktiven Substanzen nachgewiesen.



Fig. 15. Ratte Nr. 19 (40 Tage nach 3cc Injektion getötet; 7 Tage lang exponiert).

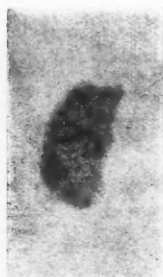


Fig. 16. Ratte Nr. 13
Leber (14 Tage nach 3cc Injektion getötet; 7 Tage lang exponiert).
Der baumartige Schatten entspricht vielleicht dem Gallengang.

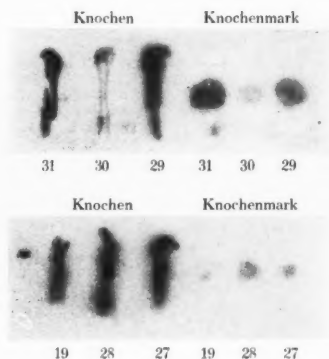


Fig. 18. Knochen und Knochenmark (5 Tage lang exponiert).

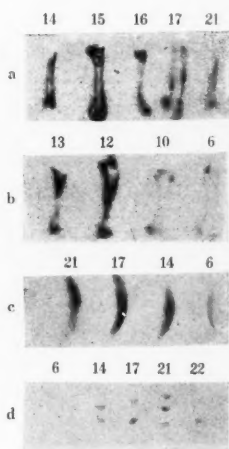


Fig. 19. Knochen (a und b), Zahn (c) und Nagel (d) (7 Tage lang exponiert).

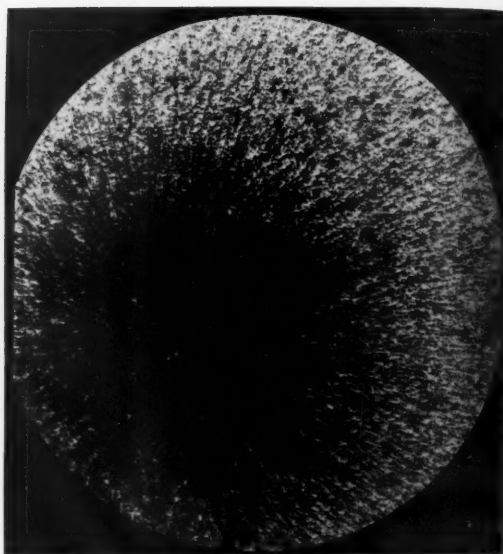


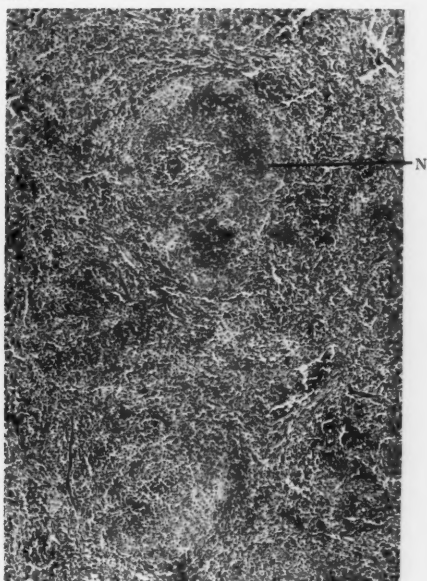
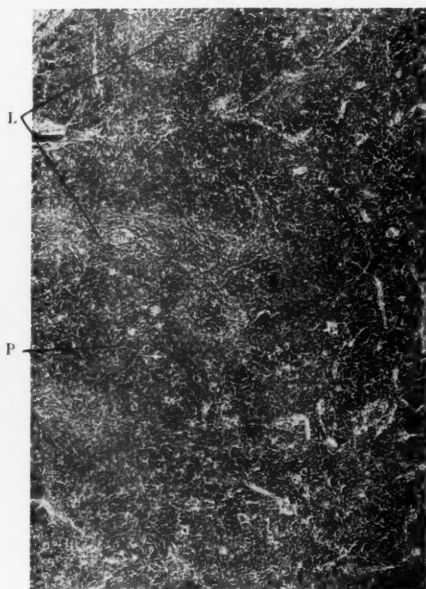
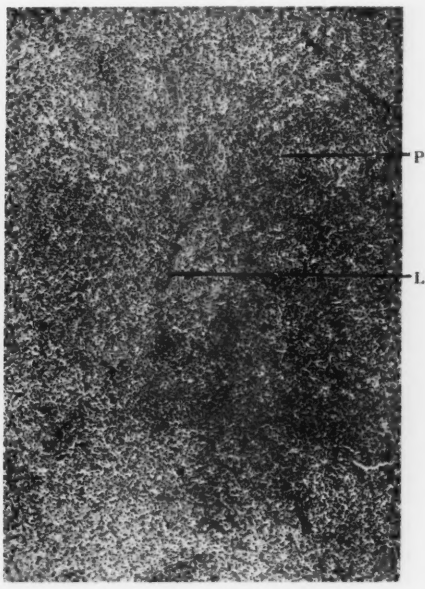
Fig. 17. Mikrophotographie eines Punktes in der Autohistoradiographie der Milz.

Das strahlige Bild weist auf die Spuren von RaF- α -Strahlen hin. Die Pünktchen in der Autohistoradiographie der Milz werden daher durch RaF-Strahlen hervorgerufen. Einigen Tagen nach der Injektion werden solche Pünktchen auch in Leber und Lunge beobachtet.

Fig. 20. Milz.

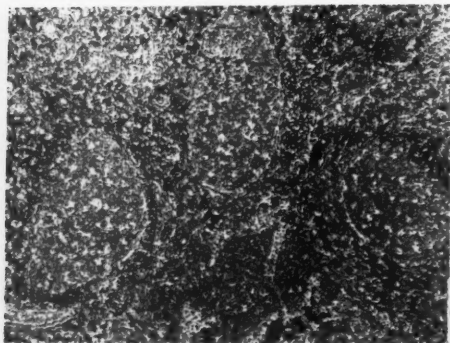


a. Kontroll (Ratte Nr. 5).

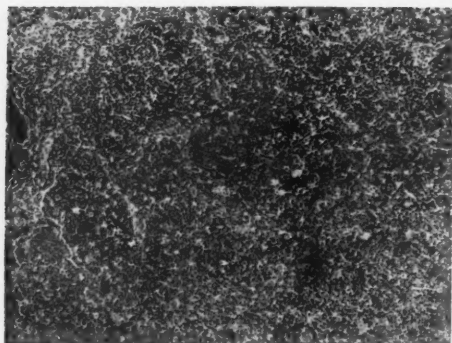
c. 12 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 13).
Nekrose der perifollikulären Zonen mit Blutung (N) und starke Degeneration der Pulpazellen.b. 7 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 32).
Atrophie der Lymphfollikeln (L) und starke myeloische Metaplasie der Pulpa (P); Degeneration der Pulpa-
zellen auch deutlich bemerkbar.d. 34-44 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 19).
Sowohl Lymphfollikeln (L) wie Pulpa (P) arm an
Zellen; faserige Retikulumzellen deutlich sichtbar.

M. Miwa und H. Yamashita: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung und Verteilung der in den Organismus eingeführten Ra D, E, F und ihre biologische Wirkung.

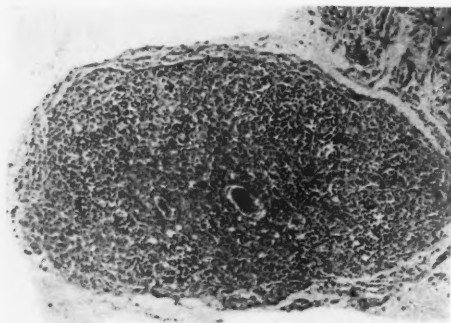
Fig. 21. Lymphdrüse.



a. Kontroll (Ratte Nr. 5).

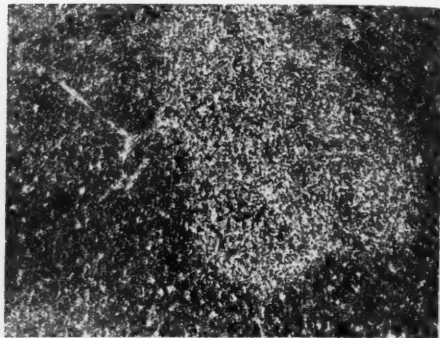


b. 12 Stunden nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 29).
Starke Verminderung der lymphatischen Zellen und
Wucherung der Plasmazellen.

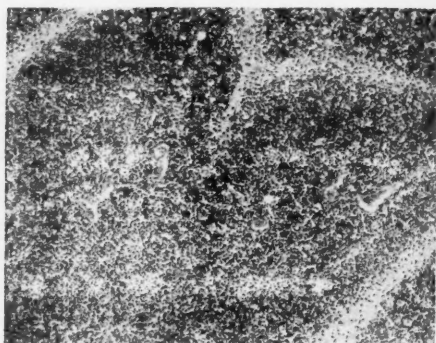


c. 12 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 13).
Die Lymphdrüse ist sehr verkleinert. Deutliche Vermin-
derung und Degeneration der Zellen.

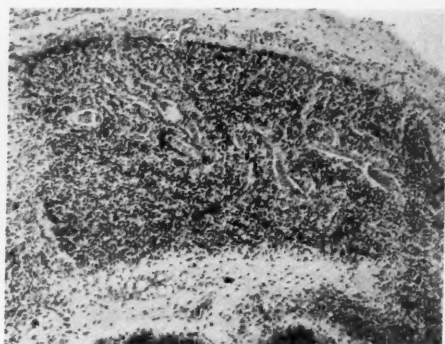
Fig. 22. Thymus.



a. Kontroll (Ratte Nr. 5).



b. 4 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 33).
Verminderung der Lymphozyten und der Epithelzellen;
ihre Degeneration auch deutlich.

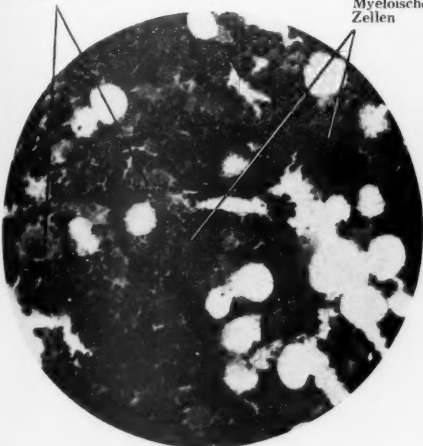


c. 20-31 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 14).
Verkleinerter zellarmer Thymus; Grenze zwischen der
Rinde und dem Mark ist verschwunden.

M. Miwa und H. Yamashita: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung und Verteilung der in den Organismus eingeführten Ra D, E, F und ihre biologische Wirkung.

Fig. 23. Knochenmark.

Megakaryozyten

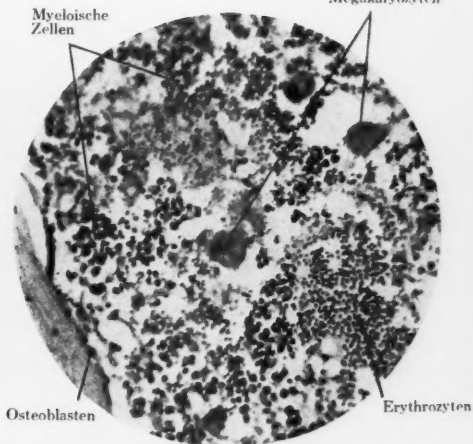


a. Kontroll (Ratte Nr. 5).

Myeloische Zellen

Myeloische Zellen

Degenerierte Megakaryozyten



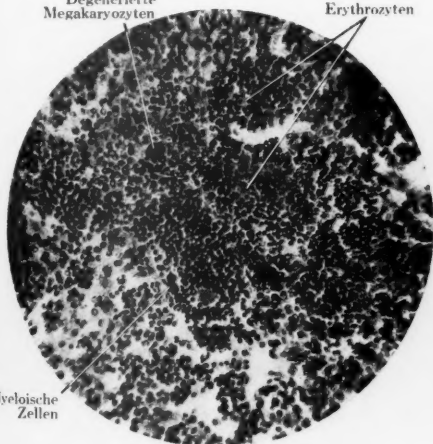
Osteoblasten

Erythrozyten

c. 7 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 36).
Starke Degeneration der Megakaryozyten und der myeloischen Zellen neben ihrer leichten Regeneration; Osteoblasten sind platt und vermindert.

Degenerierte Megakaryozyten

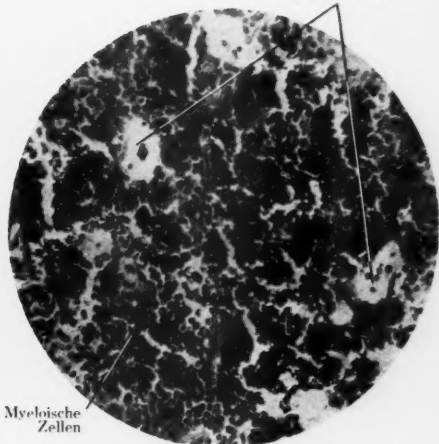
Erythrozyten



Myeloische Zellen

b. 4 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 33).
Starke Degeneration und deutliche Verminderung der myeloischen Zellen; Kapillaren sind dilatiert.

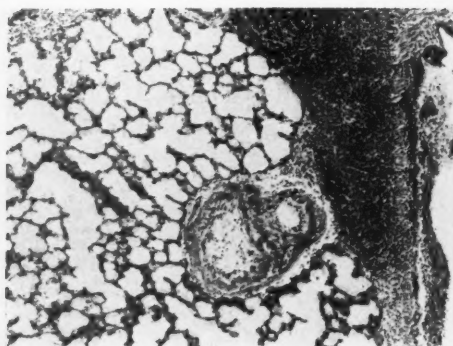
Degenerierte Megakaryozyten



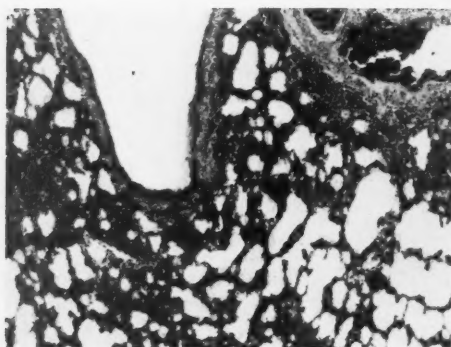
Myeloische Zellen

d. 12 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 139).
Deutliche Degeneration der myeloischen Zellen; aber Megakaryozyten und andere myeloischen Zellen sind meist degeneriert.

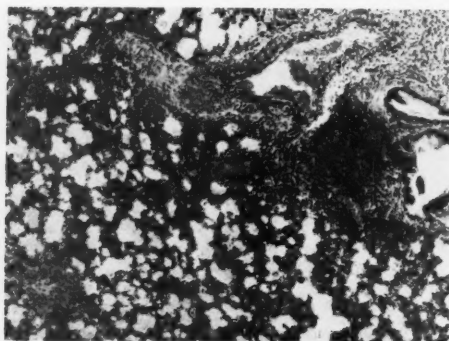
Fig. 24. Lunge.



a. Kontroll (Ratte Nr. 5).

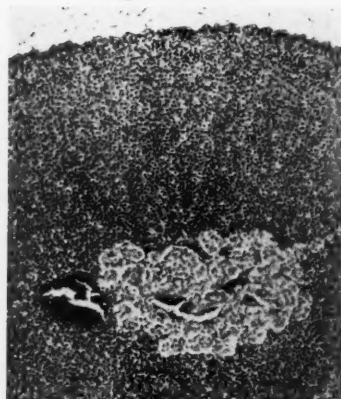


b. 12 Stunden nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 29).
Verdickung der Alveolenwand infolge der Wucherung
der mesenchymalen Zellen.

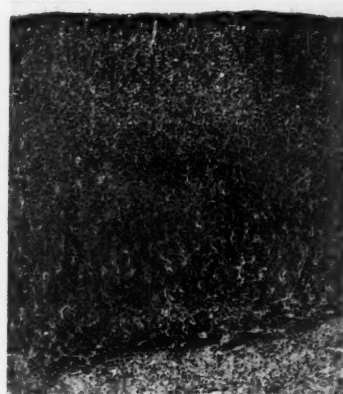


c. 7 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 32).
Degenerierte Zellen in der verdickten Alveolenwand; die
Lymphfollikel atrophisch.

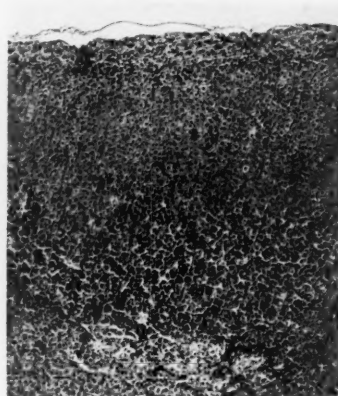
Fig. 25. Nebenniere.



a. Kontroll (Ratte Nr. 5).

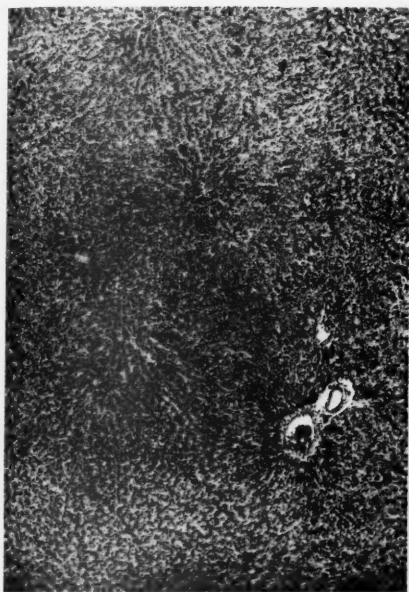


b. 4 Tage nach Ra D, E, F-Injektion
(Ratte Nr. 33).
Atrophische Zona glomerulosa.

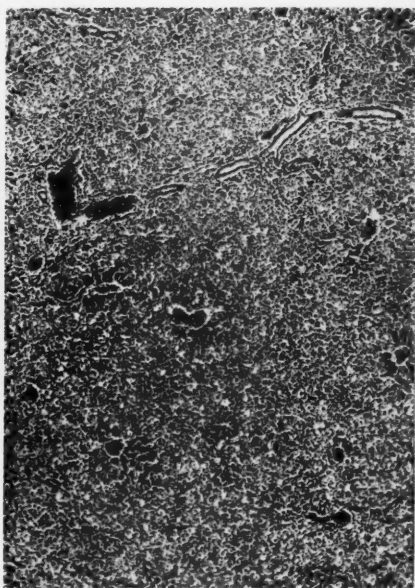
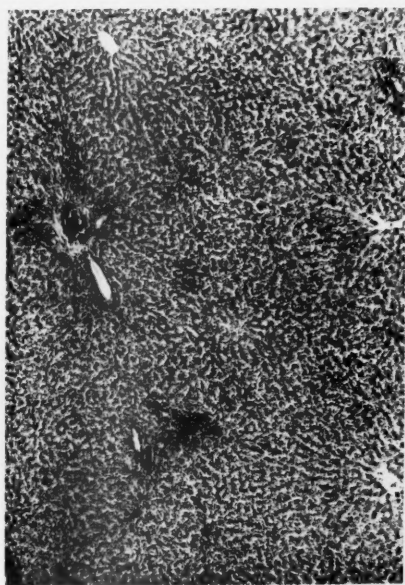
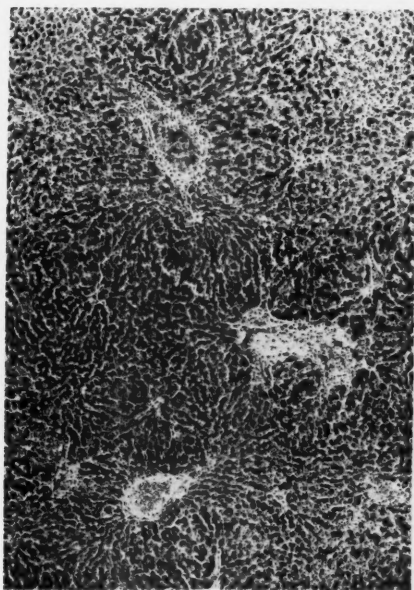


c. 128 Tage nach Ra D, E, F-Injektion
(Ratte Nr. 11).
Die Zona glomerulosa zeigt eine mehr oder
weniger Regeneration. In der Zona fasciculata
ist die Zellgröße verschiedenartig.

Fig. 26. Leber.



a. Kontroll (Ratte Nr. 5).

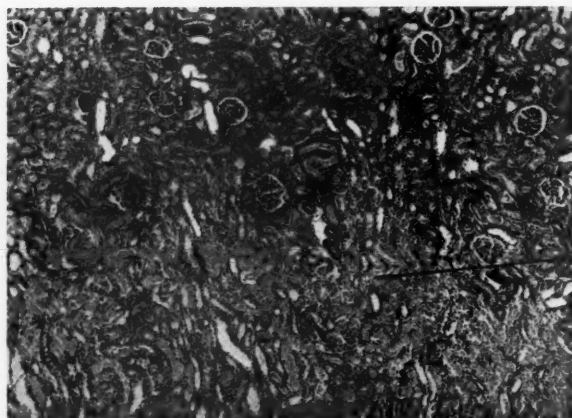
c. 16 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 10).
In Leberzellen und Kupfferschen Sternzellen finden wir starke Degeneration.b. 38 Tage nach Blei-Injektion (Ratte Nr. 7).
In den Glissonschen Scheiden sind die myeloischen Zellen stark vermehrt.d. 34-44 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 19).
Bei Leberzellen setzt sich die Regeneration ein;
Bindegewebeswucherung in den Glissonschen Scheiden.

M. Miwa und H. Yamashita: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung und Verteilung der in den Organismus eingeführten Ra D, E, F und ihre biologische Wirkung.

Fig. 27. Niere.

a. 12 Stunden nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 29).

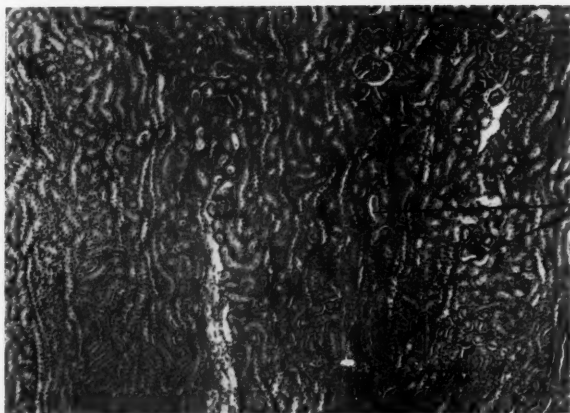
Schwellung der Epithelien der Bäumanschen Kapseln und Nekrose der Epithelien in den Hauptstücke des Harnkanälchens.



Nekrose

b. 4 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 33).

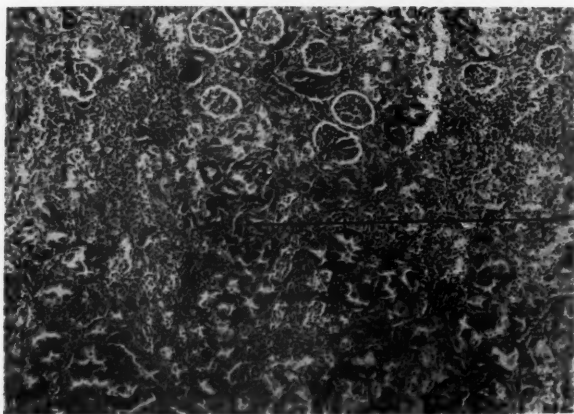
Wucherung der Zellen in den Glomeruli und Regeneration der Hauptstücke Epithelien; Degeneration der Epithelien der Henleschen Schleife mit Zylindern in ihren Kanälchen.



Zylinder

c. 128 Tage nach Ra D, E, F-Injektion (Ratte Nr. 11).

Atypische Epithelhypertrophie des Hauptstückes des Harnkanälchens und Bindegewebeswucherung.

Atypische
Epithel-
hypertrophie

auf das Blut, Berl. Kl. Wochens., 27: 1261, 1912. 2) *Christiansen, I. A., G. Hevesy et Sv. Lomholt*; Recherches par une méthode radiochimique, sur la circulation du plomb dans l'organisme, Comp. rend., 179: 291, 1924. 3) *Christiansen, I. A., G. Hevesy et Sv. Lomholt*; Recherches, par une méthode radiochimique, sur la circulation du bismuth dans l'organisme, Comp. rend., 178: 1325, 1924. 4) *Clifford, R. O. G. D. Popoff, R. S. Rosedale & B. R. Stephensen*; A Studies of the Effects of Thorium Dioxide Sol injected in Rabbits, Radiology, 30: 370, 1938. 5) *Fernau, A. u. H. Schmereker*; Über das Verbleiben radioaktiver Substanzen in Organismus bei Radiumemanationstrinkkuren, Strahlentherapie, 46: 365, 1933. 6) *Flinn, F. B.*; Elimination of Radium Salts from the Human Body, Jour. Amer. Med. Assoc., 96: 1763, 1931. 7) *Gettler, A. O. & Norris Charles*; Poisoning from Drinking Radium Water, Jour. Amer. Med. Assoc., 100: 400, 1933. 8) *Hamilton, J. G. & R. S. Stone*; The Intravenous & Intraduodenal Administration of Radio-sodium, Radiology, 28: 178, 1937. 9) *Hamperl, H.*; Akute und chronische tödliche Strahlenschädigung, Virchows Archiv f. Path. Anat. Physiol., 298: 376, 1936. 10) *Herbert, K.*; Die Behandlung maligner Geschwülste mit radioaktiven Wismut (Ra E), Deutsch. Med. Wochens., 2131, 1930. 11) *Hirschfeld, H. u. S. Meidner*; Über die bisherigen Ergebnisse unserer Tierversuche mit Thorium X, Berl. Kl. Wochens., 27: 1343, 1912. 12) *Hosokawa, T.*; Über die Wirkung von Radiumchlorid bei intravenöser u. peroraler Zufuhr im Hinblick auf die Verankerung des Radiums im Körper wie auf den intermediären Stoffwechsel, Strahlentherapie, 19: 546, 1935. 13) *Hove, Van*; Über die Strahlungsfähigkeit des Blutes u. anderer Gewebe nach Radiumeinspritzungen, Strahlentherapie, 61: 300, 1938. 14) *Inoue K. u. A. Krebs*; Untersuchung zum Problem der Radiumvergiftung; Über die Ansammlung langlebiger Folgeprodukte bei Radoneinführung in den Organismus; Strahlentherapie, 61: 269, 1938. 15) *Janitzky A., A. Krebs u. B. Rajewsky*; Untersuchung zum Problem der Radiumvergiftung; Experimentelle Bestimmung der Radiumablagerungen in menschlichen Körper; Strahlentherapie, 61: 254, 1938. 16) *Jansson G.*; Über die Einwirkung der Röntgenbestrahlung auf die Fähigkeit der Geschwulst Jod und Wismut zu speichern, Acta Radiol., 8: 533, 1932. 17) *Lacassagne, A., M. J. Lattès et Ladivan*; Etudes experimentales des effets biologiques du polonium introduit dans l'organisme, Jour. de radio. e d. électrol., 9: 1, 1925. 18) *Lazarus*; Handbuch d. gesamter Strahlenheilkunde, Biologie, Pathologie u. Therapie, 2, 1931. 19) *Leake J.*; Radium Poisoning, J. Am. Med. Ass., 98: 1077, 1932. 20) *Leschke E.*; Tödliche Radiumvergiftung durch Trinkkur mit Radiumwasser, Münch. Med. Wochenschr., 819, 1932. 21) *Markl, J.*; Über perorale Darreichung von Radium u. physiologische Dosierung, Strahlentherapie, 26: 781, 1927. 22) *Markl, J.*; Über die theoretischen Grundlagen der internen Radiumtherapie; Emanationstherapie u. biologische Dosierung; Strahlentherapie, 36: 337, 1930. 23) *Martland, H. S.*; Occupational Poisoning in Manufacture of Luminous Watch Dials, Jour. Amer. Med. Ass., 92: 466, 1929. 24) *Martland, H. S.*; Gingivitis, Buccal Infection, Necrosis, Osteomyelitis of the Jaw, Jour. Amer. Med. Ass., 92: 552, 1929. 25) *Martland, H. S.*; The Occurrence of Malignancy in Radioactive Persons, Amer. Jour. Cancer, 15: 2435, 1931. 26) *Nemenou, M. u. R. Gureuic*; Über den Einfluss der intravenösen Einführung von Radon auf das Blut, Z. g. Radiol., 11: 414, 1932. 27) *Overhof, K.*; Zur Frage zusätzlicher Behandlung maligner Tumoren mit radioaktiven Wismut, Strahlentherapie, 54: 261, 1935. 28) *Rosenthal, M. & E. J. Grace*; Experimental Radium Poisoning (I): Bone Marrow & Lymphnode Changes in Rabbits Produced by Oral Administration of Radium Sulphate; Amer. Jour. Med. Scien., 191: 907, 1936. 29) *Rosenthal, M.*; Experimental Radium Poisoning (II), Changes in the Teeth of Rabbits produced by Oral Administration of Radium Sulphate, Amer. Jour. Med. Sci., 193: 495, 1937. 30) *Sabin, F. R., C. A. Doan & C. F. Forkner*; The Production of Osteogenic Sarcomata & the Effects of Lymphnodes & Bone Marrow of Intravenous Injection of

Radiumchlorid & Mesothorium in Rabbits, Jour. Exp. Med., 56: 267, 1932. 31) *Schittenhelm, A.*; Handbuch d. Krankheiten des Blutes u. der blutbildenden Organe, Berlin, 1925. 32) *Schlundt, H., H. H. Barker & F. Flinn*; The Detection & Estimation of Radium & Mesothorium in Living Persons (I), Amer. Jour. Roent., 21: 345, 1929. 33) *Schlundt, H. & H. H. Barker*; The Detection & Estimation of Radium in Living Persons given Radium Chloride Internally (II), Amer. Jour. Roent., 24: 418, 1930. 34) *Schlundt, H. & G. Failla*; The Detection & Estimation of Radium in Living Persons (III), Amer. Jour. Roent., 26: 265, 1931. 35) *Schlundt, H., J. T. Nerancy & J. P. Morris*; The Detection & Estimation of Radium in Living Persons (IV), Amer. Jour. Roent., 30: 515, 1933. 36) *Schultzer, P.*; Experimental Investigations into Internal Radiumemanation Therapy, Acta Radiol., 6: 647, 1926. 37) *Seil, H. A., Ch. Viol & A. M. Gordon*; Elimination of soluble Radium Salts taken Intravenously & per os, Radium, 5: 40, 1915. 38) *Thomas, H. E. & F. H. Bruner*; Chronic Radium Poisoning in Rats, Amer. Jour. Roent. 29: 641, 1933. 39) *Taylor, A. G. C.*; On the Action of Radium D, E & F with Colloidal Bismuth upon Growing Tumors, Brit. Jour. Radiol., 5: 446, 1932. 40) *Vecchi, Guiseppe et S. Teneff*; Alterazioni morfologiche del sangue dei ratti trattati con iniezioni endovenose di Radon, Atti. Congr. ital. Radiol. med., 2: 121, 1930. 41) *Verden, R.*; Zur Wirkung der Radiumemanation auf das Blut, Dtsch. Arch. Kl. Med., 108: 377, 1912. 42) *Wada, H.*; Über den Einfluss von Radium auf Körpergewicht u. Blutbild bei intravenöser u. peroraler Zufuhr zum Körper, Strahlentherapie, 19: 385, 1925. 43) *Wallbach, G.*; Über die Wirkung kleinster Mengen von Thorium X und Benzol auf das weiss. Blutbild, Zeitschr. Exp. Med., 87: 340, 1933. 44) 山川保城;「ラヂウム療法の實際, 東京, 1938.

Auszug

Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung und Verteilung der in den Organismus eingeführten Ra D,E,F und ihre biologische Wirkung.

Von

Mituo Miwa und Hisao Yamashita

Aus der Strahlenabteilung der japanischen Gesellschaft für Krebsforschung

(Vorstand: Dr. Med. H. Yamakawa)

(TAFEL XXXV-XLII)

(Eingegangen am 29. Sept. 1938)

Die radioaktiven Substanzen, welche in Gestalt von Lösungen in den Organismus eingeführt wurden, verbleiben lange Zeit darin und üben dauernd schädigende Wirkung auf ihn aus. Vom therapeutischen Standpunkt aus, kommen dabei die Radon oder künstlichen radioaktiven Substanzen vor allem in Frage. Wir haben uns zuerst die Aufgabe gestellt, die Ausscheidung und Ablagerung der eingeführten Ra D,E,F-Lösungen kennen zu

lernen, und darauf die histologischen Veränderungen einzelner Organe zu untersuchen.

Herstellung der Ra D,E,F-Lösung.

Etwa 100 mc Radiumemanation wird in eine evakuierte Glasampulle von 20 cc Inhalt eingeschlossen. Eine Spitze dieser Ampulle wird in einem Gefäß unter destilliertem Wasser abgebrochen. Dank dem in der Ampulle herrschenden negativen Drucke dringt das Wasser in dieselbe ein. Die Ampulle wird dann wieder geschlossen und mindestens einen Monat lang oder auch bis über ein Jahr aufbewahrt. So entstehen in dieser Lösung Ra D,E,F, langlebige Umwandlungsprodukte des Radons. Vor dem Gebrauch wird Kochsalz zugesetzt, um die physiologischen Kochsalz-Ra D,E,F-Lösungen herzustellen. Ausserdem werden 5–10 mg Bleinitrat und ein Tropfen Essigsäure dazu gegossen und die Lösungen werden erhitzt und desinfiziert. Um die geringste Menge von radioaktiven Substanzen in der Lösung zurückzubehalten, haben wir Bleisalz zugesetzt. Nach einem Monate wandelt sich 100 mc Radon zu $1/20$ mc Ra D und zu ungefähr gleicher Menge Ra E um. Nach einem Jahr entsteht daraus $1/25$ mc Ra F. Da das so entstandene Ra F 100 E.S.E. beträgt, so enthält 1 cc der Lösung 5 E.S.E.

Ausscheidungsversuche bei Kaninchen.

Intravenöse Einführung. Die Versuche wurden an erwachsenen Kaninchen von ca. 2000 gr Gewicht ausgeführt. Die Tiere blieben unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen und bei gewöhnlicher Diät. Wir führten jedesmal 10–20 cc der Lösung durch die Ohrvenen des Kaninchens ein. Der Tagesharn wurde gewogen und dann in einem mit Deckel versehenen Porzellantiegel zu Asche verbrannt. Der Kot wurde von dem anhaltenden Harn durch Abtupfen befreit, gewogen und darauf in einer Schale zerkleinert. Die Stückchen wurden ebenfalls im Porzellantiegel zu Asche verbrannt. Nach einem Monate gelangt das Ra E in der Asche mit Ra D ins Gleichgewicht; dann wird die Aktivität der β -Strahlung mit Hilfe eines empfindlichen Elektroskops oder der Spitzenzähleranordnung gemessen. Um die beträchtliche Eigenabsorption der Strahlung in der Asche zu vermeiden, wurde die Asche in dünner Schicht auf einem Teller aufgetragen. Das Verhalten der Ausscheidungen bei Versuchskaninchen ist in der Fig. 2 dargestellt. Aus diesen Versuchen geht also ganz deutlich hervor, dass die

radioaktiven Substanzen ausserordentlich schnell ausgeschieden werden. Bald nach der Injektion zeigt die Radioaktivität im Harn den Höchstwert, danach folgt ein schneller Abstieg im Verlaufe von 1-2 Tagen bis zum halben Anfangswert. Die Aktivität im Kot sinkt allmählich nach einem Anstieg der etwas später als im Harn auftritt.

Orale Einführung. Bei der oralen Verabreichung finden wir einen geringen Bruchteil der radioaktiven Substanzen im Harn und der grösste Teil wird im Kot ausgeschieden (Fig. 3). Die Ausscheidung durch den Kot geht weniger anhaltend als bei intravenöser Einspritzung vor sich. Daraus schliessen wir, dass geringe Absorption vom Verdauungstraktus aus stattfindet.

Die Verteilung der abgelagerten Ra D,E,F auf die verschiedenen Organe der Ratte.

Wir haben die alte Rn-Lösung den jungen Ratten durch die Schwanzvenen eingespritzt. Die Untersuchungen erstreckten sich von 6 Stunden bis zu einigen Monaten. Die Organe haben wir stets sofort nach dem Tode herausgenommen und zum Teil zur Aktivitätsbestimmung, zum Teil für histologische Untersuchung verwendet. Die Messung der β -Strahlung ergibt den Gehalt an Ra D und Ra E, der α -Strahlung den Gehalt an Ra F. Es bedarf einer Korrektur, um gewisse Fehler in der absoluten Eichung zu vermeiden, da die Reichweite der α -Teilchen der Dicke des Stückchens fast gleich ist. Durch die Prüfung der gesamten Aktivität in 1 gr frischen Gewebes wird die Verteilung der Ra D,E,F in den einzelnen Organen bestimmt (Tab. 4). Ihre Ablagerung findet vorwiegend in Lunge, Leber, Niere, Milz, Knochen und Knochenmark statt, während die übrigen Organe in weit geringerem Grad betroffen werden. In Hirn und Rückenmark ist sie am geringsten. Kurz nach der Injektion enthält das Blut eine recht grosse Menge radioaktiver Substanzen. Daraus ergibt sich, dass das Herz mit seinem Inhalt mässige Radioaktivität zeigt. Die Verteilung und das zeitliche Verhältnis der einzelnen radioaktiven Substanzen in den oben aufgezählten 6 Hauptablagerungsorganen lässt sich in Fig. 7-9 ersehen. Die Aktivität erweist sich nicht nur in jedem einzelnen Organ als verschieden, sondern sie zeigt auch in einem und demselben Organ zeitliche Verschiedenheit. Die Lunge enthält eine grosse Menge von Ra E,F während von Ra D darin eine verhältnismässig geringe Menge nachgewiesen wird. Ob dieser Unterschied

durch ihre chemischen Eigenschaften hervorgerufen ist, sollen spätere systematische Untersuchungen erklären. Das Anlangen und die Ablagerung der Ra D,E in die Leber vollzieht sich relativ schnell. In der Leber des Tieres Nr 30, welches kurz nach der Injektion abgetötet wurde, finden wir Ra D,E in grossen Mengen. Keine Ra F wird dagegen in der Leber bemerkbar. In allen Richtungen bietet die Autohistoradiographie der Milz das umgekehrte Verhältnis gegenüber der Leber dar.

In der Lunge sind die radioaktiven Substanzen so ungleichmässig abgelagert, dass sie an einer Stelle im grossen Haufen, an anderer Stelle gar nicht vorhanden sind. Nach Ablauf von einigen Tagen lassen sich keine radioaktiven Substanzen mehr nachweisen, ausser dem Zurückbleiben von Ra F in vereinzelt kleinen Haufen. Durch die eigentümlichen mikroskopischen Bilder können wir die Ra F Haufen von der Ra E unterscheiden. Wenn 20μ dicke Al-Folien zwischen den Platten und Präparaten eingeschaltet werden, so entwickelt sich keine Verschattung der Platte mehr. Wir finden gleichmässige Verteilung der radioaktiven Substanzen in der Leber. In der Niere ist der Befund ein besonders eigentümlicher. Im Mark der Niere werden keine radioaktiven Substanzen angetroffen, während sie in der Rinde in reichlichen Mengen vorkommen. Darauf haben *Lacassagne* und andere Forscher schon ihre Aufmerksamkeit gerichtet. Die Milz stellt auch eine mehr oder weniger ungleichmässige Verteilung dar und ergibt ein fleckiges Plattenbild. Mikroskopisch bietet der Fleck ein strahliges Aussehen dar (Fig. 17), das auf die Spuren von α -Strahlen deutet. Dabei stellt sich uns die Frage entgegen, ob solche Ra F Häufchen in vivo entstehen können oder ob sie erst beim Trockenwerden des Präparates zustande kommen. Aus dem Fehlen solcher Ra F Häufchen in der Leber, können wir mit hinreichender Wahrscheinlichkeit annehmen, dass sie im lebendigen Organismus ausgebildet werden.

Sowohl in den Knochen als auch in den Zähnen und Nägeln haben wir lange Zeit Ra D in reichlichen Mengen nachgewiesen.

Das Blutbild nach der Injektion.

Die Ergebnisse sind aus Tabellen 2 und 3 ersichtlich. Bei den Versuchstieren vor der Ra D,E,F-Einführung und bei den Kontrolltieren wurde das Blut mehrmals untersucht. Daraufhin stellten wir fest, dass bei normalen Ratten durchschnittlich Erythrozyten 501.10^4 in 1 mm^3 Blut vorhanden sind. Der Hb-Wert lautet durchschnittlich 88.2%. Die mittlere Leukozytenzahl

ist 7530.

Was die Leukozytenzahl und ihre Formel anbetrifft, so weisen sie nach Einführung von Blei-Lösung fast keine Veränderungen auf. Nur die Erythrozytenzahl und der Hb-Wert verminderten sich ein wenig und dementsprechend nehmen die Retikulozyten zu. Das Blutbild ergibt nach intravenöser Einführung von Ra D,E,F-Lösung auffallend interessante Resultate. Sowohl die Erythrozytenzahl als auch der Hb-Wert sinkt mehr und mehr, während die Retikulozyten stark zunehmen. Die Erythrozyten zeigen weder basophile Punktierung noch Anisokolie. Die kernhaltigen roten Blutzellen treten vielfach im strömenden Blut auf. Da das Sinken der Leukozytenzahl sehr bedeutend ist, zeigt ihre Formel auffallende Veränderungen. Die Lymphozytenwerte verringern sich ausgeprägt sowohl prozentual als auch absolut. Die relative Zahl der neutrophilen Leukozyten steigt deutlich an und ihre absolute Zahl wächst nach anfänglicher Verminderung. In keinem Falle kann man das Auftreten von myeloischen Zellen beobachten. In vielen Fällen aber werden die toxischen Granula an den neutrophilen Leukozyten beobachtet. Was die eosinophilen und basophilen Leukozyten anbetrifft, so kann man nichts Bestimmtes aussagen. Die Zahl der grossen Monozyten vergrössert sich anfänglich proportional, doch absolut blieb sie fast unverändert. Im Laufe von einem halben Monat steigt die Leukozytenzahl allmählich an und erreicht schliesslich den Anfangswert. Dabei ist eine Abnahme der Lymphozyten und eine Zunahme der neutrophilen Leukozyten zu konstatieren. Die Regeneration der roten Blutzellen kommt langsamer als die weissen Blutzellen zustande.

Makroskopische Untersuchungen der Organe bei Ratten.

Zur makroskopischen Untersuchung kamen die folgenden Organe.

Blutbildende Organe: Das Gewicht der Blei-injizierten Milz zeigt im wesentlichen normales Verhältnis. Mit der Zeit wird die Ra D,E,F injizierte Milz immer kleiner, und wir finden im Versuchstiere Nr. 11 (128 Tage nach der Injektion) die kleinste Milz. Die Lymphdrüsen, z.B. Hals- und Retroperitonealdrüsen zeigen nach längerer Zeit deutliche Verkleinerung. Auch die Thymus ist verkleinert. Das Knochenmark ist im allgemeinen rotes Mark und nirgends wird fettiges Mark gefunden. Das Wachstum des langen Röhrenknochens zeigt einen Stillstand oder bedeutende Verzögerung. Nach über einem halben Monat beginnt eine gewisse Entwicklung.

Respiratorische Organe: In vielen Fällen finden wir rötliche Flecke in den Lungenlappen

und in wenigen Fällen bräunlich rötliche Verfärbung aller Lungenlappen. **Verdauungsorgane:** Bei vielen Fällen bemerken wir Blutung im Magen und der Dünndarme. Das Gewicht der Leber ist fast unverändert, aber ihre Farbe ist blass und in einigen Fällen infolge der fettigen Degeneration gelblich. Es gibt keine Veränderungen im Pankreas. **Zirkulationsorgane:** Im Herzen und den grossen Gefässen können wir keinen Unterschied gegenüber der Norm feststellen. **Harnorgane:** Die Grösse und Farbe bleibt unverändert. Die Harnblase ist normal. **Geschlechtsorgane:** Wir finden nur einmal eine Verkleinerung. **Zentralnervensystem:** Hier bestehen keine Veränderungen. **Inner-sekretorische Organe:** Fast normal.

Mikroskopische Untersuchungen der Organe bei Ratten.

Milz:— Bei Blei-injizierter Milz finden wir vorübergehend Degeneration der Lymphozyten sowie der Pulpazellen, und geringere Vermehrung der myeloischen Zellen. Nach einem Monate sieht man aber völlige Regeneration. In der Ra D,E,F injizierten Milz finden wir folgendes: Die Lymphozyten in den Follikeln sind unter Pyknose und Karyolysis völlig zerstört, und die Retikulumzellen haben an Zahl zugenommen. Es findet sich Schwund der Lymphozyten in Pulpa vor, und dann treten Wucherung der Retikulumzellen und der myeloischen Zellen (Oxydase-reaktion positiv) auf. In 11-12 Tagen nach der Ra D,E,F-Injektion bemerkt man Nekrose mit Blutung an der perifollikularen Zone darüber. 16 Tage nach der Injektion ist die Abgrenzung der Pulpa und der Follikel undeutlich geworden, und die Pulpa ist diffus mit Hämosiderin-Körnchen bestäubt. Die Retikulumzellen sind geschrumpft, länglich-spindelförmig geworden und strangartig angeordnet. Nach 1-4 Monaten sind die Pulpa wie die Follikeln auch ganz fibrös geworden.

Lymphdrüsen:— Bei Blei-Lymphdrüsen bemerkt man starke Degeneration und Verminderung der Lymphozyten, aber nach einem Monat sind sie völlig regeneriert. 12 Stunden nach der Ra D,E,F-Injektion finden wir schon deutliche Degeneration und Verminderung der Lymphozyten ausserdem Infiltration der Plasmazellen und Vermehrung der Retikulumzellen. 3-4 Tage nach der Injektion geht bereits an diesen Zellen die Verödung sich vor, und reichliche Kerntrümmern und Leukozyteninfiltration treten auf. Nach einer Woche wird die Lymphdrüse ganz verkleinert und es finden sich nur geringere Retikulumzellen und Kapillaren vor. Nach 4 Monaten zeigt sie eine mehr oder weniger starke Regeneration.

Thymus:— Nach der vorübergehenden Degeneration und Verminderung der Lymphozyten finden wir bei Blei-Thymus nach einem Monat völlige Regeneration. Dagegen tritt bei dem Ra D,E,F injizierten Thymus die Degeneration und Verminderung der Lymphozyten schon 6 Stunden nach der Injektion auf. Mit der Zeit wird die Degeneration stärker, und die Epithelzellen zeigen auch Verödung. Die Abgrenzung zwischen dem Mark und der Rinde ist nach 3 Tagen undeutlich geworden, und man kann noch keine Regeneration nach einigen Monaten wahrnehmen.

Knochenmark:— Wir betrachteten das Knochenmark der Femur von jungen Ratten, welches im ganzen mit rotem Mark gefüllt war. Bei Blei-Mark finden wir starke Schädigung und Verminderung der Erythroblasten und Erythrozyten. Die myeloischen Zellen und Megakaryozyten sind in relativ grosser Menge geblieben. Nach 7 Tagen nehmen alle Zellelemente an Zahl zu, und nach einem Monat zeigen die Zellelemente ein fast normales Verhältnis. Bei Ra D,E,F-Injektion tritt die Schädigung des Knochenmarkes früher und ausgeprägter als bei Blei-Injektion auf. Während nach 7 Tagen alle Zellelemente an Zahl zunehmen, setzt sich ihre Degeneration immer deutlicher fort, und noch nach einem Monat beobachtet man die Kerntrümmer in reichlichen Mengen.

Knochen:— Die Knochen der Blei-Ratten zeigen keine Veränderungen. Bei Ra-Ratten finden wir die Degeneration der Osteoblasten 3 Tage nach der Injektion und ihre Verminderung an Zahl. Nach 10 Tagen beginnt wieder ihre Regeneration. Daneben wird die Degeneration der Zellen in Wachstums- und Verkalkungszone gelegentlich beobachtet. Die Knorpelfortsätze sind geschlängelt und verkürzt. Aber die Wirkung kann sich nicht auf die Ra D,E,F beziehen, da in anderen Fällen keine solche Knorpelveränderung ersichtlich ist.

Lunge:— Bei Blei-Ratten sind die Wandungen der interalveolaren Kapillaren einige Tage nach der Injektion degeneriert, und Erythrophagie wird beobachtet. Nach einem Monate können wir keine Veränderung mehr nachweisen. Die Wandungen der interalveolaren Kapillaren zeigen Degeneration schon 6 Stunden nach der Ra-Injektion und die Zellen in den Lymphfollikeln sind degeneriert und vermindert. Die Alveolenwände sind verdickt durch die Wucherung der den Retikulumzellen ähnlichen spindelförmigen Zellen und der Infiltrate der Leukozyten. Diese Mesenchymzellen zeigen auch Degeneration. Nach 4 Monaten sind die Lymphfollikeln regeneriert. In einigen Fällen wird Blutung im Alveolarlumen festgestellt.

Leber:— In der Blei-Leber finden wir gelegentlich leichte Degeneration der Leberzellen und Infiltrate aus myeloischen Zellen in *Glissonschen* Scheiden. In der Ra D,E,F-Leber findet sich schon 6 Stunden nach der Injektion Degeneration (hyalintropfige Degeneration) in den Leberzellen vor. Mit der Zeit wird die Schädigung ausgeprägter, und auch die *Kupfferschen* Sternzellen werden in Mitleidenschaft gezogen. Die Schädigung der Zentralpartie ist am grössten und die periphere Partie bleibt verhältnismässig intakt. Die *Glissonschen* Scheiden mit den Pfortaderästen und grossen Gallengängen sind fast normal. Nach 4 Monaten tritt die Regeneration der Leberzellen und der *Kupfferschen* Zellen auf, während in den *Glissonschen* Scheiden die Bindegewebswucherung stattfindet.

Niere:— Die Epithelien der Hauptstücke der Blei-Nieren sind leicht trübe und aufgequollen. Nach einem Monate fanden wir keine pathologische Veränderung. Bei der Ra D,E,F-Niere zeigte sich Schwellung in den Epithelien der *Bowmanschen* Kapsel 6 Stunden nach der Injektion. Die Epithelien der Hauptstücke sind schon 6 Stunden nach der Injektion stark degeneriert und nach 12 Stunden ganz nekrotisch geworden. Nach 3–4 Tagen tritt aber die Regeneration der Hauptstückepithelien auf, in der anderen Seite ist Degeneration der Epithelien der *Henleschen* Schleife erkennbar. Die *Bowmanschen* Kapseln sind verdickt. In der Lichtung der Harnkanälchen finden sich Zylinder in wechselnder Menge. Nach 10–16 Tagen bemerkt man fettige Degeneration an den Epithelien der Hauptstücke und der *Henleschen* Schleife. Nach 4 Monaten finden wir atypische Hypertrophie der Nierenepithelien, aus auffallend unregelmässig angeordneten grossen, manchmal zweikernigen Zellen mit dunklem Protoplasma bestehend. Im Stroma zwischen Harnkanälchen findet sich auch Bindegewebewucherung vor.

Nebenniere:— Bei Blei-Nebenniere entstehen keine Veränderungen. Bei Ra D,E,F-Nebenniere zeigt sich in Zona glomerulosa der Rinde Degeneration, welche durch Vakuolenbildung, Schwund des Kerns, Schrumpfung oder Zerbröckelung gekennzeichnet ist. Nach einem Monat sind pathologische Veränderungen nicht mehr zu sehen, mit Ausnahme geringer Verdickung des interstitiellen Bindegewebes.

**Zur Kenntnis der Pagetschen Erkrankung der Brustwarze,*
nebst kasuistischer Mitteilung von drei Fällen
dieser Krankheit.**

Von

Kikuo Sumii

(Aus der chirurgischen Abteilung des Kōraku-Hospitals der japanischen
Gesellschaft für Krebsforschung [Vorstand: Dr. M. Kuru]).

(Eingegangen am 29. September 1938)

Seitdem *James Paget* 1874 auf eine eigentümliche ekzematöse Erkrankung der Brustwarze, die mit der Entwicklung des Mammakrebses in besonderem Zusammenhang steht, die medizinische Welt aufmerksam gemacht hatte, wurde dieser eigenartigen Krankheit besonderes Interesse entgegengebracht, hauptsächlich von Seiten der Pathologen, von denen nicht wenig wertvolle kasuistische Mitteilungen darüber vorliegen. Soweit es sich aber um das histologische Bild der bisher klinisch als *Pagetsche* Erkrankung diagnostizierten Fälle handelt, sind sie so mannigfaltig, dass der Gedanke nahe liegt, die *Paget-Krankheit* könne keine klinisch-einheitliche Erkrankung sein.

Um der Entstehungsweise sowie der wissenschaftlich richtigen Einteilung dieser Krankheit näher zu kommen, ist die genaue Beschreibung weiterer einzelner Fälle notwendig, weil erst der Überblick genügender Anzahl einwandfreier Fälle es gestattet, zu diesen Problemen Stellung zu nehmen. Es scheint mir daher ganz berechtigt zu sein, über drei Fälle dieser Krankheit, die neulich unseren eingehendsten Beobachtungen unterworfen waren, zu berichten und zugleich einige kritische Betrachtungen über das Wesen dieser Krankheit hinzuzufügen.

Das Material wurde in Paraffin sowie Celloidin eingebettet; davon bald Serien-bald Stufenschnitte angefertigt und dieselben mit Haematoxylin-Eosin, Elastin- *Weigert*, *van Gieson* und nötigenfalls mit Mucicarmin sowie *Bestschem* Carmin behandelt. Sudan-III-Färbung wurde sonst an Gefrierschnitten vorgenommen.

*Eigentlich muss die hier behandelte *Pagetsche* Krankheit „P.K. der Brustwarze“ bezeichnet werden. Da man hier nur die der Brustwarze in Betracht zieht, wird einfach unter d. P.K. die der Brustwarze verstanden.

1. Fall.* H. K., 48 j. Hausfrau.

Karzinomatöse Belastung nicht nachweisbar. Menstruation trat im 14. Lebensjahre auf; mit 28 heiratete sie und bekam 3 Kinder. Zur Stillung, die hauptsächlich mit der rechten Mamma stattfand, war die Milchsekretion nicht ausreichend. Im 35. Lebensjahre hatte sie an Mastitis purulenta sin. gelitten, welche mit spontanem Eiterausbruch einfach heilte.

Im Januar 1936, kurz nach der letzten Geburt, bemerkte sie Ekzem an der linken Brustwarze; bald war die linke Mamilla gerötet und nässend, bald mit bräunlich-gelblicher Kruste bedeckt, doch ohne irgend eine Beschwerde hervorzurufen, sodass kein Arzt hinzugezogen wurde. Seit Frühling 1937 wurde ein Tumor in der Tiefe des oberen äusseren Quadranten der linken Mamma bemerkt, an welchem im Juli desselben Jahres von einem Arzt fälschlich Punktion vorgenommen wurde. Damals war eine Lymphdrüschenschwellung an der linken Achselhöhle schon tastbar. Die Ekzematisation an der linken Mamilla ist inzwischen fortgeschritten, bis die Patientin, nach dem Besuch mehrerer Ärzte, am 5. Okt. 1937 unter der Diagnose „Pagetsche Krankheit“ in unsere Abteilung aufgenommen wurde.

Status bei der Aufnahme: Ernährung normal, andere Körperteile o.B., Entwicklung der Mammæ eher schlecht; die linkseitige insbesondere. Sehr auffällig ist die l. Mamilla, die, in ihrem Zentrum leicht eingezogen, daumenspitzzgross flach angeschwollen ist. Die Oberfläche der Anschwellung ist blass rötlich verfärbt, grösstenteils mit grauweisslichen Schuppen bedeckt. Die obere, mediale und untere Wurzelfläche der Mamilla sind mit bräunlichen Krusten versehen, nur die laterale ist hell rötlich erodiert, und der benachbarte Warzenhof rosarötlich verfärbt.



Abb. 1. Aussehen der Brust beim 1. Fall.

Ich erachte es für meine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. T. Ogata und Herrn Dr. N. Takizawa an der pathologischen Abteilung des Institutes unserer Gesellschaft, für ihre wertvolle Anleitung und fördernden Hinweise bei der histologischen Untersuchung meine aufrichtige und tiefe Dankbarkeit zum Ausdruck zu bringen.

* Die Krankengeschichte der beiden ersten Fälle habe ich bei der 366. Tokyoer Chirurgen-Versammlung vorgelesen.

Die erwähnte Hautveränderung der Mamilla schreitet über den Warzenhof nicht hinaus. (Abb. 1.)

Im Innern der linken Mamma tastet man einen 8×8 cm grossen unregelmässig gestalteten harten Tumor, der in der Warzengegend mit der bedeckenden Haut innig zusammenhängt. Verwachsung mit dem Brustmuskel liegt nicht vor. Eine erbsengrosse Lymphdrüsenanschwellung in der linken Achselhöhle fühlbar.

Am 9. Oktober 1937 l. Mammaamputation mit gleichseitiger Achselhöhlenausräumung (Operator: Dr. M. Kuru). Postoperativer Verlauf glatt, 13 tägiger Hospitalaufenthalt. Nachbestrahlung in der Strahlenabteilung (Dr. H. Yamakawa).

Histologischer Befund: Die Haut in der Umgebung des makroskopisch veränderten Warzenhofs zeigt keine Besonderheit. An der Warze und dem Warzenhof lassen sich dagegen bunte Veränderungen erkennen.

An der Stachelzellenschicht ist die gewöhnliche Zellordnung durch die stellenweise Beimengung stachelloser Zellengruppen in Verwirrung gebracht. Diese stachellosen Zellen sind verschieden gross, meistens polygonal oder rundlich gestaltet und enthalten einen relativ grossen chromatinreichen polyedrischen Kern, der ein oder zwei deutliche Kernkörperchen besitzt. Ihr Protoplasma verfärbt sich basophil und umsäumt als eine schmale Membran den Kern. Die Kernteilungsfigur ist überall anzutreffen. Unter diesen Zellen vermischen sich in verminderter Anzahl eigentümliche Zellen, welche die Beschaffenheit sog. *Pagetscher* Zellen beibehalten. Ihr Protoplasma ist hell und ihr rundlicher pyknotischer Kern ist meistens zentrisch, aber auch manchmal exzentrisch gelegen; zuweilen sind sie doppelt so gross wie die umgebenden Zellen, vakuolenhaltig und haben einen unregelmässig gestalteten blasigen Kern. Ausser diesen Elementen befinden sich auch helle mittelgrosse Zellen, deren sichelförmige Kerne an die Peripherie des Zelleibs gedrängt sind.

Solche stachellose Zellgruppen lokalisieren sich meist in der tieferen Schicht der *Malpighischen* Zone, sich so weit von der Basalzellenschicht umsetzend, dass man die eigentliche pigmenthaltige Basalzellenreihe des Warzenhofs nicht mehr zu finden vermag. Die Epithelleisten sind an der peripheren Zone der Hautveränderung meistens verdickt und spitzig oder plump tief in das Corium eingedrungen, an dem zentralen Teil derselben sind sie dagegen kurz und zerstreut. Stellenweise ist die Stachelzellenschicht vollständig verschwunden und die Hornmasse liegt direkt dem Corium auf.

Was nun über die Natur der oben erwähnten Zellveränderung zu sagen ist, so muss man sie aus ihrer Polymorphie, Kernteilungsanomalie sowie ihrem heterotopischen destruierenden Wachstum, als Krebs betrachten. Es ist hier höchst beachtenswert, dass das Krebsgewebe nicht in das Binde-

gewebe, wie es alltäglich vorkommt, sondern alveolär in die Epidermisschicht infiltriert hat. Die Krebszellhaufen bleiben stets intraepidermal und die weitere Invasion ins Corium wird nie angetroffen.

Stratum corneum ist hie und da parakeratotisch verdickt. Die Papillarkörper sind entsprechend der oben erwähnten Veränderung der Epithelleisten verschiedenartig gestaltet. Inner-sowie unterhalb dieser Körper, eben mit dem Bezirke der Krebsinfiltration ins Epidermis übereinstimmend, lässt sich eine massige Infiltration von Plasmazellen, Lymphocyten und spärlichen eosinophilen sowie neutrophilen Leukocyten nachweisen. Die Neubildung und Dilatation der Kapillaren ist auch dort zu bemerken. (Abb. 2, Abb. 3)

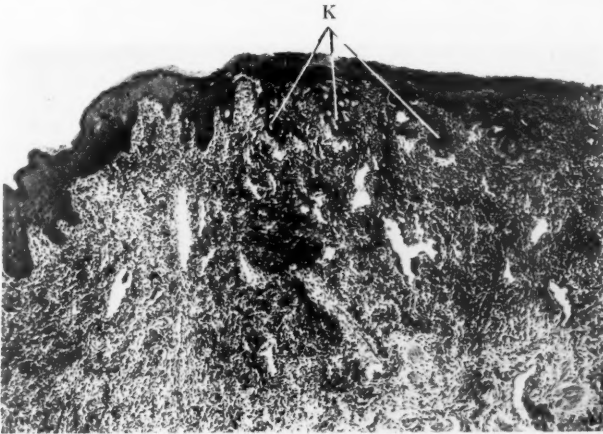


Abb. 2. Histologisches Bild der erkrankten Haut der Mamilla beim 1. Fall. Schwache Vergrößerung; Krebsinfiltration in Epidermis K. Ein breiter Infiltrationswall sowie Kapillarenerweiterung im Corium.

Inmitten der Warze und anschliessender tiefer Schicht der Mamma befinden sich mehrere mässig erweiterte Milchgänge, deren Innenwand mehrschichtig mit den Krebszellen gleicher Natur wie in Epidermis bekleidet sind. Dazwischen kommen auch hie und da cystisch erweiterte mit den normalen Epithelien versehene Milchgänge vor. Stellenweise ist die papillomatöse Proliferation der Krebszellen ins Kanallumen zu bestätigen (Abb. 4)

Das Übergehen der Krebszellen der Epidermis in die des Milchgangs kann man an einigen Ausmündungsstellen des letzteren konstatieren. Im Lumen des erkrankten Milchgangs ist nebst ausgewanderten Leukocyten eine amorphe Masse, die mit Eosin blass rötlich färbbar ist, vorhanden.

Die vom Krebs infiltrierten Milchgänge lassen sich weiter bis in die

Drüsenzini verfolgen, welche selbst mit Krebszellen gleicher Struktur erfüllt sind, so dass sie im Vergleich zum normalen Zustand einen mehrfach

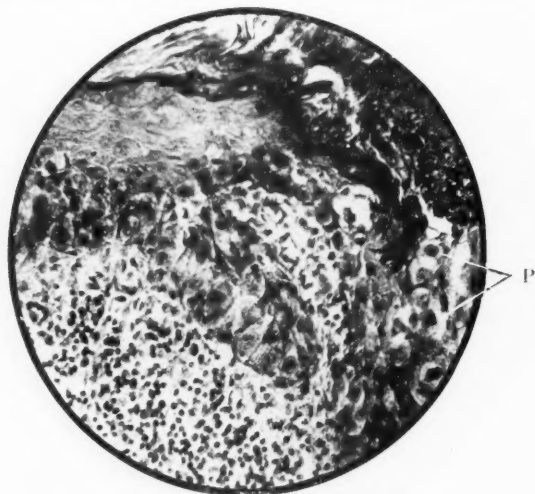


Abb. 3. Krebsgewebe in Epidermis. Starke Vergrößerung Pagetzellen an der rechten Partie P. Fall 1.

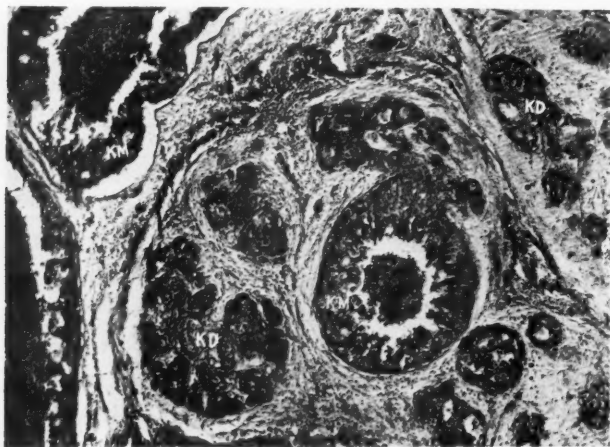


Abb. 4. Krebs im Milchgang (KM) und Drüsenlappen (KD) beim 1. Fall.

so grossen Umfang annehmen. Zwischen derartigen Milchgängen und Drüsenzini infiltrieren zahlreiche untereinander anastomosierende Stränge und Nester von mittelgrossen polyedrischen Zellen mit teils runden, teils

polymorphen chromatinreichen Kernen in die Lymphspalten. Ihr Protoplasma ist sehr schmal, blass basophil gefärbt. Keine Pagetschen Zellen, wohl aber zahlreiche Kernteilungsfiguren werden in ihr konstatiert. An einer

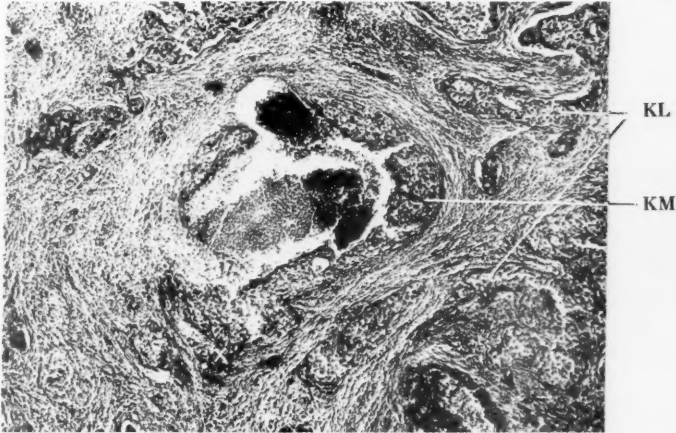


Abb. 5. Auswanderung der Krebszellen KM durch eine Milchgangswand (X). Krebszellnester in Lymphspalte an der Umgebung KL.

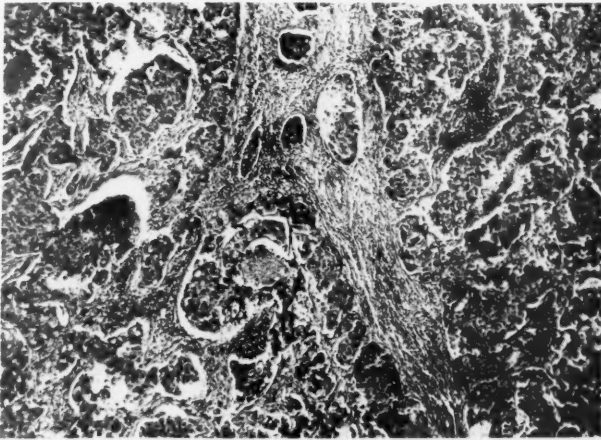


Abb. 6. Krebsmetastase in einer Achsellymphdrüse beim 1. Fall.

Stelle ist es mir gelungen, den unmittelbaren Übergang der intracaniculär infiltrierenden Krebszellen in die extracaniculär wachsenden durch eine zerrissene Milchgangswand festzustellen. (Abb. 5) An den übrigen Milchgängen und Drüsenazini war ihre Basalmembran intakt geblieben.

Elastisches Fasergeflecht im Stratum papillare ist in der subepithelialen Rundzelleninfiltration fast verschwunden, während in der Tiefe, insbesondere um die krebsigen Milchgänge, elastische Fasern einigermaßen hypertrophiert sind.

Es finden sich keine bemerkenswerten Veränderungen an dem Anhangsgebilde der umgebenden Haut vor.

In mehreren Lymphdrüsen der gleichseitigen Achselhöhle werden Krebszellen desselben Charakters, wie sie in den Milchgängen vorkommen, nachgewiesen (Abb. 6)

2. Fall. K. K., 61 j. Bäuerin.

Karzinomatöse Belastung nicht nachweisbar. Beginn der Menses im 17. Jahre und Klimakterium im 42. Jahre; dazwischen 5 malige Geburt. Alle Kinder wurden mit beiderseitigen Mammæ gestillt. Bisher keine nennenswerte Krankheit durchgemacht. Vor 5 Jahren bemerkte sie einen kleinen erosiven Prozess an der Spitze der linken Brustwarze, die, stets mit einer gelblichen Kruste bedeckt, gegen verschiedene Volksmittel getrotzt und in den weiteren 3 Jahren langsames aber ständiges Wachstum gezeigt hat, um endlich die grössten Teile des Warzenhofs einzunehmen. Seit etwa 2 Jahren liess sich unter der Warze ein Tumor im tieferen Mammagewebe und eine Lymphdrüsenanschwellung in der linken Achselhöhle betasten. Inzwischen ist allmählich an der erkrankten Warze Zerfall eingetreten, und seit einem Jahr ist die Zitze an ihrer ursprünglichen Stelle nicht mehr zu beobachten. Im September 1937 verspürte die Patientin, die bisher keine subjektive Beschwerde an der linken erkrankten Warze gehabt hatte, rechtseitige Brustschmerzen bei tiefer Atmung und besuchte einen Arzt, von dem die Patientin erst über die wahre Natur der Erkrankung aufgeklärt wurde. Aufnahme in unsere Abteilung am 5. November 1937.

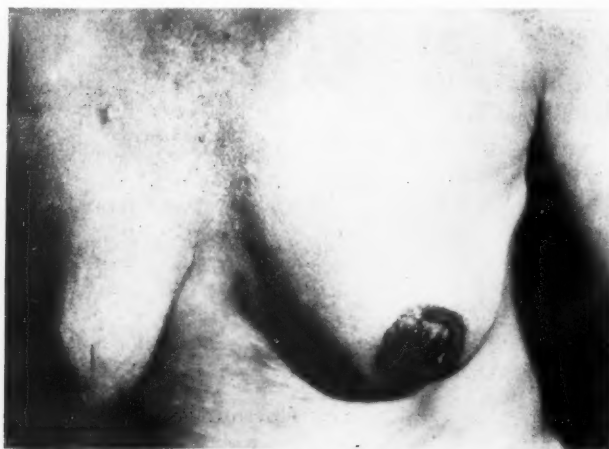


Abb. 7. Aussehen der Brust beim 2. Fall. Die linke Zitze ist vollständig verschwunden. Statt des Warzenhofs ekzemähnliche Hauterosion. Die angeschwollene Achselhöhlenlymphdrüse ist sichtbar.

Status praesens bei der Aufnahme: Beide Mammae gut entwickelt, hängend. Sehr auffällig ist das Fehlen der Mamilla an der linken Mamma. Statt dessen sieht man einen flachen fast rundlichen, 4,5 cm × 4,3 cm grossen, teilweise mit gelblich bräunlichem Belag bedeckten, blass rötlich erodierten Herd. (Abb. 7) In der Tiefe der betreffenden Mamma lässt sich ein fast gänseeigrosser höckeriger derber Tumor betasten, der mit bedeckender Haut am Zentrum oben erwähnter Erosion fest, mit dem Brustmuskel aber nicht zusammenhängt. In der linken Achselhöhle eine taubeneigrosse harte Lymphdrüsenanschwellung nachweisbar. Mässig ernährt. Keine Besonderheiten in den sonstigen Körperteilen ausser den daumenspitzen grossen Schatten des rechten Lungenoberlappens sowie der Hilusgegend betreffender Seite, die sich bei röntgenologischer Durchleuchtung nachweisen liessen.

Am 9. November linke Mammaamputation und gleichseitige Achselhöhlenausräumung. (Operateur: Dr. M. Kuru) Postoperativer Verlauf reaktionslos, nach 15 Tagen als geheilt entlassen. Nachbestrahlung in der Strahlenabteilung. Dr. H. Yamakawa

Histologischer Befund: Die Haut der Warzenhofgegend ist hochgradig verödet und bildet ein schwaches Plateau, dessen Zentrum, der Lokalisation der verschwundenen Warze entsprechend, leicht eingezogen ist. Auffallend ist es, dass die Epidermisschicht in dieser erkrankten Partie im allgemeinen dünner und stellenweise sogar ganz verloren gegangen ist, so dass die Papillarkörper direkt blossgelegt sind. Das Stratum corneum ist sehr schmal und in ihm lassen sich reichliche verklumpte Kerne bemerken. Das Stratum granulosum ist in breiten Strecken nicht mehr nachzuweisen. Was nun das Stratum germinativum anbelangt, so finden wir eigentümliche Veränderungen, d.h., die normale Zellordnung ist in vielen Stellen durch Strang und Haufen besonderer stachelloser Zellen gestört. Diese Zellen

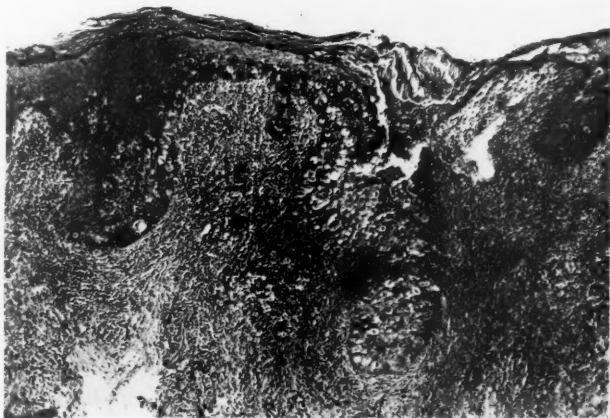


Abb. 8. Histologisches Bild der erkrankten Haut der Warzengegend beim 2. Fall. (Schwache Vergrösserung) Epithelleisten plump, mit Pagetzellen gefüllt; diese dringen tiefer ins Corium ein.

gestalten sich verschieden gross, rundlich oder polygonal, haben meist einen grossen rundlichen blasigen mit 1-2 deutlichen Kernkörperchen versehenen Kern neben einem sich schwach basophil färbendem Protoplasma verschiedenen Umfangs. Sie sind, wie im 1. Fall, als die Krebszellen zu deuten. Dazwischen lassen sich viele rundliche grosse helle Zellen bemerken, deren Kerne grösstenteils spindelförmig und nach einer Seite des Zelleibes zu verdrängt sind, mit Ausnahme der spärlichen, deren Kerne rundlich sind und im Zentrum lokalisieren. (sog. *Pagetsche Zellen*.) Die Kernteilungsfigur ist in obiger Zellgruppe reichlich nachweisbar. Normale Strachelzellen sind durch diese Krebszellen verdrängt und an einigen Stellen wird die gewöhnliche Stachelzellenschicht von 4-5 Reihen dieser Zellen vertreten. Die Basalzellen bleiben da und dort erhalten, aber häufig werden sie von Krebszellen um-

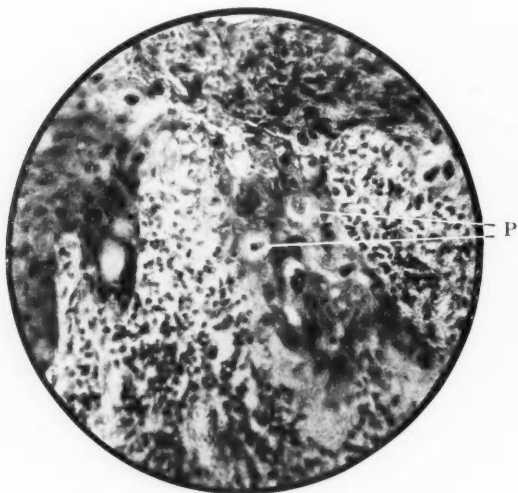


Abb. 9. Krebsgewebe in Epidermis. (Starke Vergrösserung) *Pagetzellen* darin getroffen (P). Fall 2.

setzt, so dass eine Begrenzung zwischen Epidermis und Corium von den letzteren gebildet ist. Die Epithelleisten sind vermindert und schmal zugespitzt, aber in einer Stelle, wo die Krebszelleninfiltration ausgeprägt ist, verdickt und mannigfaltig unförmig gestaltet. (Abb. 8, 9)

In Papillarkörper und subpapillarer Schicht befindet sich ein diffuses Infiltrat von Plasmazellen, Lymphocyten und geringen Leukocyten, das etwa 3 fach die Dicke einer normalen Epidermis besitzt.

In der tieferen Schicht unter obigem Infiltrationswall herrscht hauptsächlich eine ausgedehnte Fibrosis, was ich beim 1. Fall nicht bemerken konnte. Einige Milchgänge, teils cystisch erweitert, lassen sich in diesem fibrös umgewandelten Zwischengewebe nachweisen. (Abb. 10) Die Wandung eines solchen Milchganges ist bald von ungefähr 6-8 Etagen von Krebszellen vollständig bekleidet, welche eine ähnliche Beschaffenheit besitzen wie in der Epidermis, bald ist sie nur teilweise mit den Krebszellen bekleidet. Die Krebszellen der Milchgänge hängen durch die Mündung des Milchganges

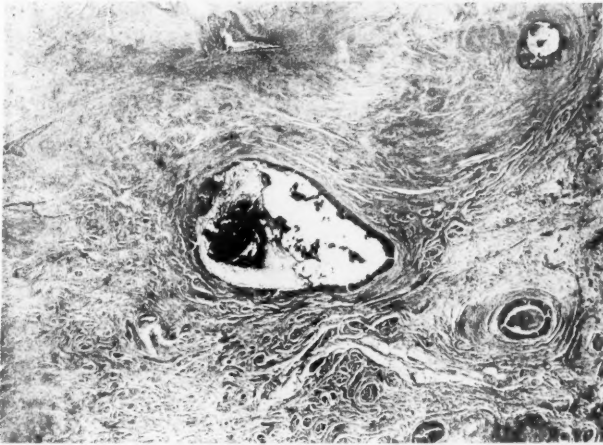


Abb. 10. Krebs in den Milchgängen und hochgradige Fibrosis der Umgebung
2. Fall.)

unmittelbar mit derjenigen der Epidermis zusammen. Im Lumen der Milchgänge sind ausser der mit Eosin blass rötlich färbbaren amorphen Masse viele rote Blutzellen, desquamierter Epithelien und Leukocyten sichtbar. Durch eine Lücke der Milchgangswand hindurch ist die Invasion eines Teils der umgebenden Bindegewebszellen ins Kanallumen zu beobachten, was den Hinweis bildet auf die Entstehung der unten zu erwähnenden organisierten Milchgänge. Die kleinen Milchgänge sowie Drüsenazini, welche normalerweise zahlreich zu bemerken sind, lassen sich in diesem fibrösen Herd nicht mehr nachweisen; da trifft man bloss mehrere, verschieden grosse, fibrös obliterierte Kanalreste, deren Herkunft durch *Weigertsche* Färbung sehr scharf zu verfolgen ist. Umschlossen vom fibrösen Bindegewebe befinden sich innerhalb einiger Kanalreste verschieden breite Stränge von polyedrischen Zellen, die einen chromatinreichen polygonalen Kern und ein blass

basophil färbbares schmales Protoplasma besitzen (ca. simplex). In der Nachbarschaft der krebsig infiltrierten Kanalreiduen sind in den Lymphspalten Krebszellnester gleicher Struktur vorhanden, die ineinander zusammenfließend kirschkorngrosses Tumorknötchen bilden (Abb. 11). Zwischen den beiden Krebszellen, die sich einerseits ausserhalb, andererseits innerhalb des Kanalsystems befinden, wurde durch eine Lücke der Kanalwand der

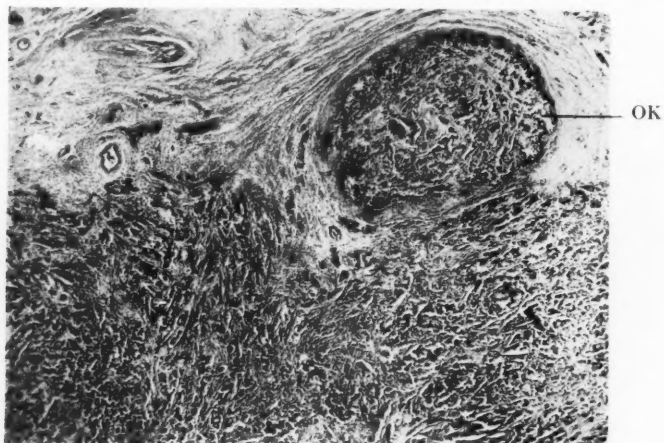


Abb. 11. Die Krebszellnester in Lymphspalten an der unteren Hälfte sichtbar. Daneben ein organisierter Kanalrest OK, der ebenfalls Krebsgewebe enthält (Fall 2.)

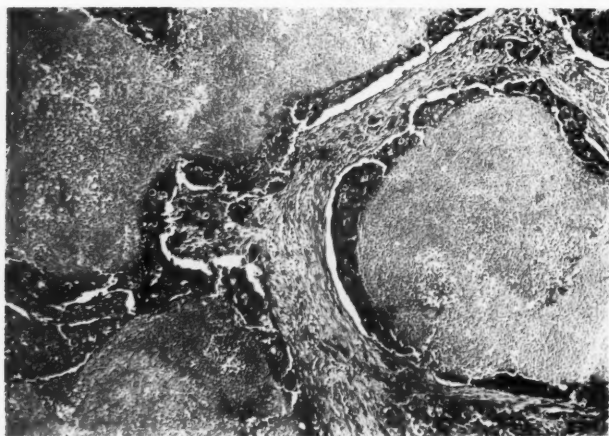


Abb. 12. Krebsmetastase in der Achsellymphdrüse beim 2. Fall. Ausgedehnte zentrale Nekrose.

direkte Zusammenhang festgestellt.

Elastische Fasern sind in dem subepidermalen Infiltrationswall fast verschwunden, während sie in der tieferen Schicht, insbesondere um die Milchgänge, hochgradig hypertrophiert sind. Es ist noch zu betonen, dass die kollagenen Fasern des fibrösen Herdes weitaus von einer homogenen Masse ersetzt sind, die färberisch der *Elastica* ähnlich ist.

Histologisch wurden auch mehrere Lymphdrüsenmetastasen bei diesem Fall konstatiert. An einer von diesen Drüsen zeigen die Krebszellnester eine ausgedehnte zentrale Nekrose, deren Vorkommen beim Milchgangskrebs sowie bei seiner Metastase bei manchen Autoren^{47, 48} Interesse erweckt hat. Man kann vereinzelte grosse helle Zellen zwischen den typischen Krebszellen antreffen. (Abb. 12)

3. Fall.* G. U., 43 j. Hausfrau.

Seit der Pubertätszeit war die rechte Mamma etwas grösser als die andere. Geburt 3 mal. Stillen jedesmal mit ihren beiden Mammae. Die Milchsekretion floss aus der rechter Brust reichlicher als aus der linken. Venerisches Leiden negiert.

Vor etwa 8 Jahren (6 Jahre nach der letzten Geburt) bemerkte die Patientin einen ekzemähnlichen Prozess an der rechten Brustwarze, dem sie aber keine besondere Beachtung schenkte, da sie von Anfang an keine Beschwerden verspürte. Seit ungefähr 4 Jahren fühlte sie die betreffende Mammadrüse etwas hart werden. Mitte Oktober 1937 war ein walnussgrosser derber Tumor an dem äusseren oberen Quadrant tastbar. Die Erosion schritt nicht über die Warze hinaus, zeigte jedoch auch keine Neigung zur Heilung. Der tiefe Tumor hatte sich inzwischen ganz allmählich vergrössert, bis sie am 13. März 1938 die Strahlen-Abteilung unseres Hospitals besuchte.

Status praesens bei der Aufnahme: Die rechte Mamma leicht grösser als die linke. Die rechte Mamilla, ebenfalls etwas grösser als die andere, sieht gerötet und nass aus, ist aber nicht eingezogen, wie derb infiltriert zu betasten. Der gleichseitige Warzenhof ist breiter und tiefer pigmentiert als der gesunde, und die Ausmündungsstellen der *Montgomery'schen* Drüsen sind prominent. Man tastet im äusseren oberen Quadranten der betreffenden Mamma einen daumenspitzen grossen, derben, leicht druckempfindlichen Tumor, der weder mit der bedeckenden Haut noch mit der Unterlage verwachsen ist. Am 14. März 1938 rechte Mammaamputation mit nachfolgender Röntgenbehandlung (Dr. Yamakawa und Dr. Nakamura); am 2. April desselben Jahres als geheilt entlassen.

Histologischer Befund: Die Haut des Warzenhofs zeigt keine Veränderung. Vorwiegend an der peripherischen Zone der Warze ist die Epidermis durch eine Proliferation ungewöhnlicher Zellhaufen in Unordnung gebracht (Abb. 13). Diese Zellen sind heller tingiert, bald polyederisch und mit chromatinreichem ovalem Kern und basophilem schmalem Protoplasma versehen, bald gross rundlich und mit chromatinarmem ovalem Kern und

* Ich fühle mich verpflichtet, Herrn Dr. H. Yamakawa und Dr. T. Nakamura für ihre freundliche Überlassung des wertvollen Operationspräparates sowie Protokolls meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

vacuolenhaltigem blassem Protoplasma versehen. Sie besitzen keinen Stachel und begrenzen sich scharf gegen die normalen Epidermiszellen, die in unmittelbarer Umgebung solcher stachellosen Zellgruppe mit länglichen ab-

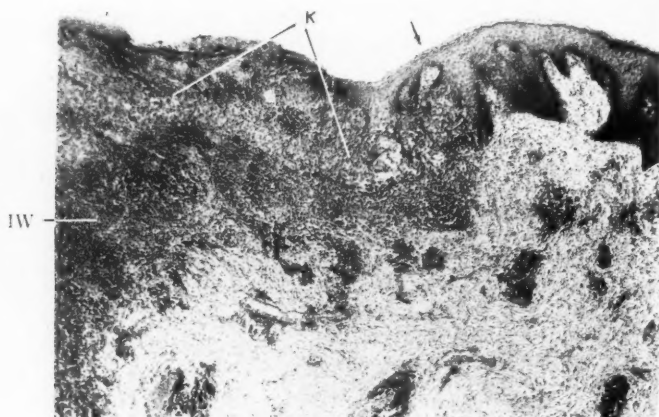


Abb. 13. Histologisches Bild an der Grenze (↓) der gesunden (rechts) und erkrankten (links) Haut. (Schwache Vergrößerung) Krebsgewebe K an den Epithelleisten und tieferen Schicht der *Malpighischen* Zone. Infiltrationswall IW gerade unterhalb der erkrankten Epidermis. (Fall 3.)

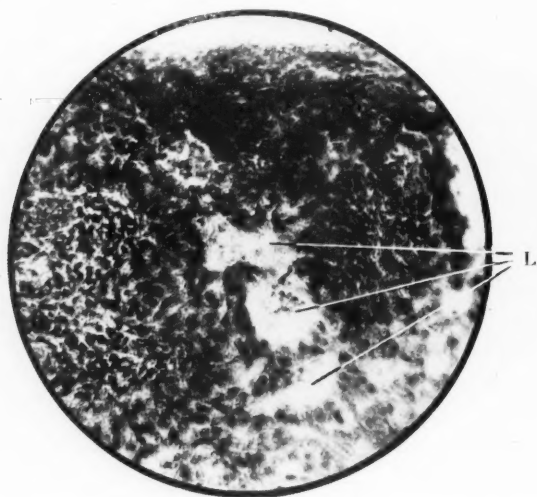


Abb. 14. Krebsgewebe in Epidermis. (Starke Vergrößerung) Krebszellen umgeben einige Lumen L. Typische *Pagetzellen* hier nicht angetroffen. (Fall 3.)

geplatteten piknotischen Kernen zusammengedrückt sind. Mitosenfigur wird zahlreich angetroffen. Diese eigenartigen Zellhaufen, die ohne weiteres als Krebszellen zu erkennen sind, infiltrieren hauptsächlich in die tiefere Schicht der *Malpighischen* Zone sowie Epithelleisten; hie und da sind die letzteren ausschliesslich mit diesen Krebszellen vertreten. In manchen Stellen umsäumen derartige Krebszellen kleine kuglige Hohlräume (Abb. 14), in anderen Stellen umgeben sie die interzellulär vorkommenden unregelmässig gestalteten Lücken verschiedenen Umfangs, die wahrscheinlich durch die Sekretion der Krebszellen zustandekommen, wie bei den Fällen von *Muir*⁵¹⁾ und *Weiner*⁵¹⁾. Die Begrenzung zwischen der Epidermis und dem Corium kann zwar mit Krebszellen formiert sein, man kann aber nirgends der direkten Infiltration krebsiger Zellen ins Corium begegnen.

Das Stratum corneum ist stellenweise verdünnt oder sogar verloren gegangen; mässige Leukocyteninfiltration in Stachelzellenschicht sichtbar.

Was die Milchgänge betrifft, so sind einige von ihnen mit relativ grossen ebenfalls heller tingierenden Zellen fast besetzt und gehen mittels ihrer

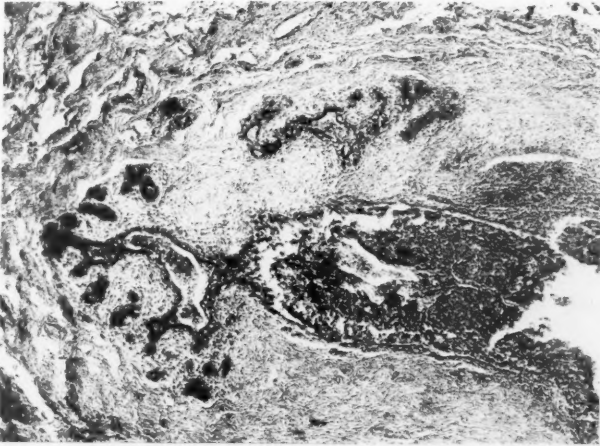


Abb. 15. Terminaler Abschnitt eines von Krebs infiltrierten Milchganges. Azini bleiben noch unversehrt. (Fall 3.)

Ausmündungsstellen direkt in die Krebszellnester der Epidermis über. Die Verfolgung solcher mehrschichtig mit Krebszellen bekleideter Milchgänge bis zu den Drüsenazini ist auch da möglich, wo man die Auftreibung der Drüsenazini infolge Überfüllung mit Krebszellen konstatiert. Hie und da sind relativ intakte Milchgänge zu beobachten, die proximal noch ohne

Epithelwucherung fast in normalem Zustand verbleiben (Abb. 15), oder an einer Seite der Wandung krebsige Überkleidung beobachten lassen (Abb. 16). An dem am stärksten veränderten Gangabschnitt kann man schon die

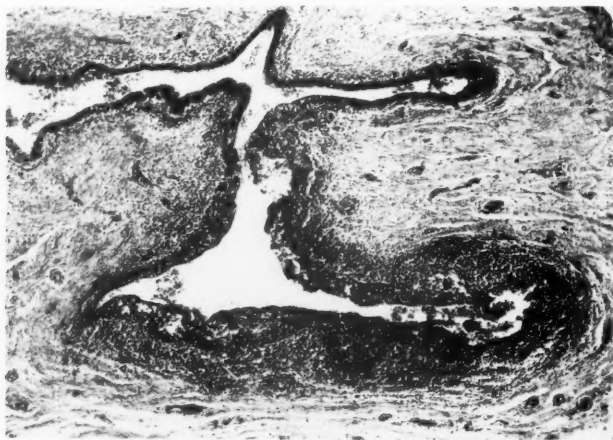


Abb. 16. Teilausschnitt aus einem Milchgang beim 3. Fall. Die Wand der unteren Hälfte von Krebs infiltriert. Perikanalikuläre Zellinfiltration gerade entsprechend der Krebsinvasion. Im Lumen isolierte wabige Zellen.

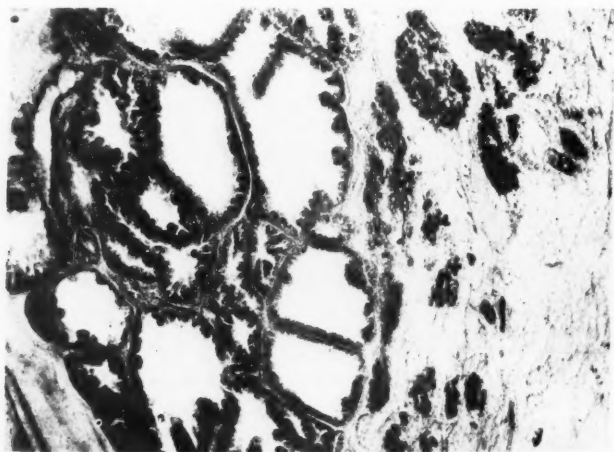


Abb. 17. Blasse Epithelcysten mit starker Epithelproliferation beim 3. Fall.

Tendenz bemerken, wie die intracanalicular wuchernden Epithelien ins umgebende Bindegewebe einwuchern. Hochgradige Rundzelleninfiltration im Corium unterhalb der veränderten Epidermis sowie rings um die veränderten

Milchgänge und Azini findet statt mit Hyperplasie elastischer Fasern verschiedenen Grades um dieselben Milchgänge.

Ausser dem obigen Befunde ist bei diesem Fall das Vorhandensein typischer Bilder der Cystenmamma (v. Bergmann^{10,11}) der Beschreibung wert;

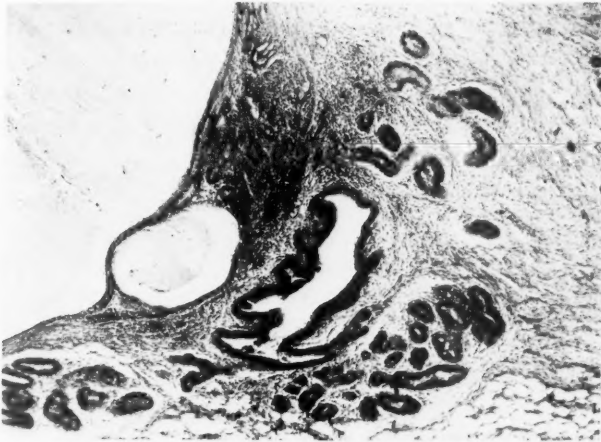


Abb. 18. Adenomatöse Epithelwucherung beim 3. Fall.

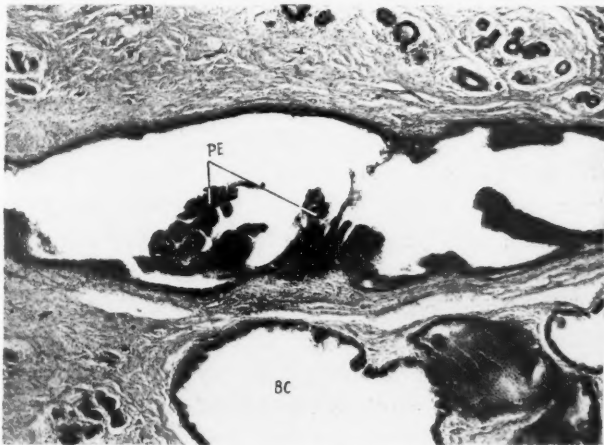


Abb. 19. Papillomatöse Epithelwucherung (PE) eines cystisch erweiterten Milchganges. Daneben einige blasse Epithelcysten (BC).

eine diffuse Bindegewebszunahme und Hyperplasie der Azini, ausser einfachen Erweiterungen des Milchganges, Bildung mehrerer Cysten mit blassen Epithelien

(Abb. 17) sowie Mosaikepithelienbekleidung, fibromatöse Wucherung der Interstitien, adenomatöse ja sogar papillomatöse Wucherung der Epithelien (Abb. 18, 19) usw. Allerlei verschiedenartige Bilder möchte ich einfach photographisch darstellen. Auf den ätiologischen Zusammenhang zwischen dem Krebs und den vielfachen Epithelwucherungen der Cystenmamma möchte ich nachher zu sprechen kommen. Das Anhangsgebilde der Haut zeigt keine Besonderheit.

Kritische Betrachtung:

Pagetsche Krankheit der Brustwarze ist ein Krankheitsname, der zuerst nur vom klinischen Standpunkt aufgestellt wurde. Ob sie pathologisch-anatomisch auch ein einheitliches Krankheitsbild ausmacht, ist sehr fraglich. In allergrössten einschlägigen Fällen wurden freilich die grossen hellen Zellen (*Corps ronds* von *Darier*, *Paget-zellen*) nachgewiesen, ohne dass das Fehlen derselben die klinische Diagnose „*Pagetsche* Krankheit“ hinfällig macht, weil man, wenn auch selten, klinisch einwandfreien *Paget*-Fällen ohne *Pagetzellen* begegnet. (*Cheatle*¹², *Nagahori*¹³, *Ikeda*¹⁴).

Was nun die drei hier behandelten Fälle anbelangt, so steht zweifelsohne fest, dass sie sowohl klinisch als auch histologisch einwandfreie Fälle der *Pagetschen* Krankheit sind.

Zuerst muss betont werden, dass in jedem der drei Fälle das gemeinsame Bild von Milchgangskrebs festgestellt wurde. Bei den beiden ersteren ist es mir sogar gelungen, den Durchbruch dieser Krebszellen des Milchganges in das umgebende Bindegewebe zu bestätigen. Die so entstandenen Krebszellnester im Bindegewebe zeigten das Bild von *Carcinoma simplex*. Beim letzten Fall war ebenfalls an den Krebszellen die Neigung der Invasion aus dem Milchgangssystem in die Umgebung deutlich wahrzunehmen.

Der nächste wichtige gemeinsame Befund ist der, dass die Krebszellen in den Milchgängen über die Milchgangsmündung in die der Epidermis der Brustwarze sehr klar ersichtlich übergehen, wo sie entsprechend der makroskopisch erodierten Partie vorwiegend in der tieferen Schicht der *Malpighischen* Zone Zellnester gebildet haben. Die Frage, warum diese Krebszellen deutlichen Epidermotropismus zeigen, lasse ich hier offen.

In welcher Beziehung steht nun die Bildung oben genau geschilderten Krebses mit den eigentümlichen ekzematösen Warzenveränderungen? Ja, anamnestisch scheint die Entstehung solcher Hautveränderungen meistens

der des Tumors in dem Mammagewebe vorangegangen zu sein, was aber die Annahme der präcancerösen Natur der Hautveränderung nicht ohne weiteres gestattet, weil die Tatsache lange bekannt ist, dass der Milchgangskrebs ein äusserst langsames Wachstum durchmacht, ohne frühzeitig tastbaren Tumor zu bilden.

Wenn man im allgemeinen die morphologische Entstehungsweise des Hautkrebses in Erwägung zieht, so kommen betreffs hyperplaseogener Herkunft (disontogenetische Herkunft käme hier nicht in Frage) folgende drei Möglichkeiten in Betracht:

a) Der Entwicklung des Krebses geht ein disponiertes Terrain (z. B. Lupus, Verbrennungsnarbe, Leucoplakie usw.) voran. *Unna*⁵⁰⁾ betrachtete diese Möglichkeit als zutreffendste für die Erklärung der *Pagetschen* Krankheit.

b) Anschliessend einer Präcancerosis im engeren Sinne trete der Krebs auf. Die hier genannte Präcancerosis⁷⁾ bedeutet einen Zustand, der als Übergang zwischen dem Normal- und Krebsgewebe zu betrachten ist und später in der überwiegenden Mehrzahl zum Krebs entartet, so z. B. Keratoma senile, das Vorstadium des Röntgen-, Teer- und Arsenkrebses usw. Diese Präcancerosis kennzeichnet sich nach *Bloch*⁷⁾ histologisch gewissermassen mit atypischer Epithelwucherung, Unregelmässigkeit und Unruhe der Zellenstruktur, pathologischer Mitose sowie amitotischer Kernteilung und reaktiver Entzündung an anschliessender Hautpartie. Diese Möglichkeit der Entstehung des *Pagetschen* Krebses ist u. a. von *Darier*⁵⁴⁾ gestützt.

c) Das Entstehen des Krebses ohne bemerkbare präkarzinomatöse Zustände.

Wie die Verbrennungsnarbe oder Leucoplakie einen bevorzugteren Mutterboden für die Krebsentwicklung ausmacht, können natürlich das chronische Ekzem oder die sonstigen Hautkrankheiten dem *Pagetschen* Krebs vorangehen, wie zuerst von *Paget* vermutet wurde. In der Tat konnte ich aber bei allen 3 Fällen eine als ein solcher Vorkrebs zu betrachtende Gewebsveränderung, wie auch die meisten bisherigen Autoren negierten, weder an dem den Krebs umgebenden Hautabschnitt noch an dem inselartig zwischen den Krebszellnestern unversehrt bleibenden Epidermisgewebe nachweisen. Die Lokalisation der Leukocyteninfiltration, Parakeratose sowie Atrophie der Stachelzellenschicht, die sich stellenweise bemerken lassen, sind stets an der Stelle beschränkt, wo die Krebsinfiltration in die Haut hochgradig ist, was für die sekundäre Natur solchen Vorgangs spricht. Gegen die Möglichkeit etwaiger Destruktion der vorangehenden Hautveränderungen durch die Karzinominvasion spricht der Befund im 3. Fall, wo die Hautveränderung noch minimal beschränkt ist, beweiskräftig. Die Erosion bei diesem Fall wird nur an den peripheren Teilen der Mamilla ringförmig bemerkt, während die zentrale breite Partie derselben mit normaler Epidermis versehen bleibt und die histologische Untersuchung

erweist, dass die intraepidermale Krebsinfiltration genau in diesem Gebiet der ringförmigen Erosion beschränkt ist. Damit möchte ich bei den oben beschriebenen 3 Fällen das Vorhandensein etwaigen dem Krebs vorangegangenen Terrains als unwahrscheinlich von der Hand weisen.

Für ebenso unwahrscheinlich halte ich die zweite Möglichkeit, dass die hier behandelten Krebse durch eine Präcancerosis entstanden wären, weil der allmähliche Übergang zwischen den Krebszellnestern und dem anschliessenden Epidermisgewebe nicht als sicher bestätigt wurde.

Mithin muss man die Richtigkeit der 3. Möglichkeit, ob die Krebse obiger 3 Fälle sich aus der Warzenepidermis ohne nachweisbares präcarzinomatöses Stadium entwickelt haben, in Zweifel ziehen. Im Gegensatz zu dem, dass die gewöhnliche Form des aus der Epidermis entstandenen Krebses das Plattenepithel-oder Basalzellencarcinom ist, zeigen die hier behandelten Krebse etwas anderen histologischen Charakter, was die Annahme ihrer epidermalen Herkunft ohne weiteres hinfällig macht.

Wo ist denn der Ausgangspunkt dieser Krebse zu suchen? In allen 3 Fällen ist das Krebsgewebe sowohl in der Epidermis der Brustwarze als auch in einigen Milchgangssystemen verbreitet. Der Beschaffenheit der Krebszellen nach ist bei den beiden ersteren Fällen, die vorzugsweise stachellose plattenepithelähnliche Krebszellen aufweisen, die Herkunft aus dem Epithel der Milchgangsmündung sehr wahrscheinlich, zumal solche Zellen an der Übergangszone zwischen Zylinder- und Plattenepithelien physiologisch nachweisbar sind. Beim letzten sind die meisten Krebszellen eher zylinderezellenähnlich und umgeben in der Warzenepidermis stellenweise Lumen. In dem drüsigen Teil dieser Mamma weist man sogar allerorten typische Zystenmammaveränderung nach. Somit liegt bei diesem Fall die Annahme, dass der Krebs auf der mastopathischen Epithelwucherung der Milchdrüse sowie des Milchgangs entstanden sei, sehr nahe.

Zuletzt möchte ich eine kurze Betrachtung über die Natur der *Paget*-zellen folgen lassen. Sie wurde bisher auf die verschiedenste Weise erklärt. Abgesehen von der Parasitentheorie nach *Darier* u. a., erklärte sie *Unna* für eine eigentümliche Degeneration der Stachelzellen, d. h. eigentümliches Ödem der Epithelien. *Hannemüller* und *Landois*⁽¹⁸⁾ fassten solche Zellen als durch Osmose und Disosmose gequollene Epidermiszellen auf. *Karg*⁽²⁴⁾ *Zieler*⁽⁵⁴⁾, *Krogus*⁽²⁹⁾ betrachteten die *Paget*-zellen als eine Übergangsform der Epidermiszellen zu Plattenepithelkrebszellen. *Jacobaeus*⁽²³⁾, *Ribbert*⁽⁴²⁾ *Sekiguchi* u. *Tashiro*⁽⁴⁷⁾, *Muir*^(54, 55, 56), *Pautrier*^(39, 40, 41), *Simard*⁽⁴⁸⁾, *Yamaguchi*⁽⁵²⁾,

Kon²⁷ waren der Meinung, dass sie eingewanderte und intraepidermoidal wuchernde Krebszellen seien. Kreibich²⁸ vertritt die Auffassung, dass die *Pagetzellen* von einem anaplastischen Melanoblast herzuleiten seien. Arnd¹ zieht den Schluss, dass die *Pagetzellen* nicht primär in der Epidermis entstandene oder von irgend einer Stelle in die Epidermis verschleppte Carcinomzellen, sondern gewucherte Epithelien seien, deren blasiges Aussehen einer Glykogeninfiltration zuzuschreiben ist.

Was nun meine Fälle anbetrifft, so steht es ausser Zweifel, dass die *Pagetzellen* ohne weiteres als in die Warzenepidermis infiltrierte Krebszellen zu deuten sind, weil sie nur in den Krebszellnestern angetroffen werden, und bei den beiden ersteren Fällen nicht nur in den lokalen Epidermisherden sondern auch in den metastatischen Lymphdrüsen der Achselhöhle, wie es schon von Zieler³⁰ beschrieben wurde, nachgewiesen werden. Zu betonen ist der Befund beim 2. Fall, dass die Glykogenschollen zwar in den Krebszellen als rote Körnchen nachgewiesen, aber in grossen hellen Krebszellen, welche ich genetisch als identisch mit *Pagetschen* Zellen betrachten möchte, nicht nachgewiesen wurden, (Abb. 20) was für die Annahme spricht, dass wenigstens bei meinem 2. Fall das eigentümliche Aussehen der *Pagetzellen*

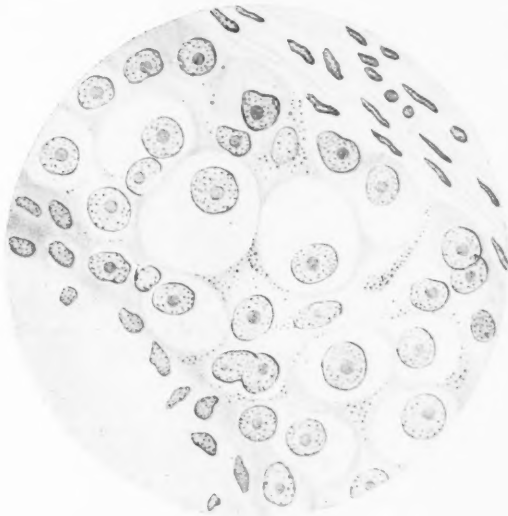


Abb. 20. Teilausschnitt aus den Krebszellnestern der Lymphdrüsenmetastase beim 2. Fall. Glykogen in den grossen hellen Zellprotoplasmen nicht nachweisbar (Karminfärbung nach Best).

nicht der Glykogenablagerung zuzuschreiben ist. *Cailliau*⁸⁾ konnte ebenfalls bei seinem Fall das Glykogen intrazellulär nicht nachweisen, was der *Arnd*'schen Behauptung widerspricht. Das blasige Aussehen bei solchen Fällen konnte nicht genügend erklärt werden, weil Sudan-III-oder Mucikarmin-Färbung ebenfalls negativ ausfielen.

In dem Obigen habe ich nun über die Natur der eigenen 3 Fälle eine kurze Betrachtung angestellt. Damit ziehe ich aber keineswegs den Schluss, dass die eigenartige Hautveränderung immer sekundärer Natur sei. Die genaue Übersicht der Weltliteratur über diese Krankheit berechtigt zu folgender Einteilung:

1) Primär in loco entstandener Hautkrebs. *Karg*²⁴⁾ teilte einen Fall mit, bei dem ein Plattenepithelcarcinom schon in das Corium eingebrochen war. Die *Paget*zellen sind nach ihm die ersten Carcinomzellen, die das erste Zeichen der beginnenden Carcinomwucherung im Epithel bedeuten. *Ehrhardt*¹⁵⁾ betrachtet auch bei seinem Fall die Epidermisveränderung als der erste Beginn der Carcinombildung. Vereinzelt Vorkommen der *Paget*zellen wurde von ihm angenommen, dass es sich um eine verstreute Entdifferenzierung der Epidermiszellen handelte. *Krogus*²⁹⁾ war auf Grund seiner eigenen Beobachtung der Meinung, dass die frühesten Veränderungen der Epidermis ihrer Natur nach als ein karzinomatöser Prozess aufzufassen seien. Nach ihm sind die *Paget*zellen die anaplastisch veränderten Epidermiszellen. *Dohi*¹⁴⁾ bemerkte bei seinem Fall ein typisches Plattenepithelcarcinom, das von der Epidermis tief in das Corium eingedrungen war. *Kojima*²⁶⁾ beschrieb auch einen Fall, der ausser atypischer Wucherung der Epidermiszellen schon einen ausgebildeten Plattenepithelkrebs in der Tiefe zeigte.

2) Milchgangskrebs, der sich einerseits mittels der Ausmündung des Ganges nach der Oberfläche intraepidermal und andererseits tief in den Drüsenazinus und das umgebende Bindegewebe verbreitet hat. *Muir*³⁴⁾ behauptete folgendes: "Paget's disease is ordinarily met with is the result of the invasion of epidermis of the nipple by tumour cells of glandular type, which reach it from the upper extremities of the lactiferous ducts affected by neoplastic disease. These tumour cells constitute the 'Paget cells'." *Zieler*^{53, 54)}, *Eller* und *Anderson*¹⁵⁾, *Pautrier*⁵⁹⁾, *Woringer*⁴⁰⁾, *Barbier*⁴⁾, *Arzt*⁵⁾ klärten auch jeden eigenen Fall wie *Muir* auf.

3) Milchdrüsenkrebs, der früh in umgebendes Bindegewebe infiltriert hat und später mittels verschiedener Wege die Epidermis der Warze affiziert. *Jacobaeus*²⁵⁾, *Schambacher*¹⁸⁾, *Ribbert*⁴²⁾, *Kyle*¹⁸⁾ waren der Ansicht, dass die *Paget*zellen von dem Carcinom der Brustdrüse abstammten und von unten her in die Epidermis eingeschwenkt waren. *Schambacher* und *Jacobaeus* wollten, letzterer in 2 von seinen drei Fällen, einen direkten Zusammenhang der *Paget*zellen in der Epidermis mit dem Drüsenkarzinom nachgewiesen haben. *Kyle* urteilte nur nach der morphologischen Identität beider Zellarten, dass die sub- und intraepidermoidalen neoplastischen Elemente gewissermassen als regionäre Metastasen aufzufassen seien.

4) Präcanceröse Dermatoze der Brustwarze, bei welcher nachher in loco ein Hautkrebs oder isoliert im tiefen Gewebe ein Drüsenkrebs entstehen kann. Nach *Darier*²⁴⁾ handelte es sich um eine dem Krebs nahestehende selbständige Erkrankung (*Maladie précancéreuse*), die nach kürzerem oder längerem Verlauf in Krebs übergeht. *Arzt* und *Kren*²⁾ hoben auch eine Möglichkeit hervor, dass ein Teil von dieser Krankheit primäre gutartige präkarzinomatöse Veränderung sein könne. *Arnd* behauptete gleichfalls, dass seine eigenen drei

Fälle als eine präcarcinomatische Erkrankung zu betrachten seien. Es scheint mir sehr möglich, dass die extramammär vorkommende sog. *Pagetsche Krankheit*, welche ausser der Epidermisveränderung keinen nennenswerten Befund in der Tiefe darbietet, von gleicher Natur wie bei den hier geschilderten Fällen sein kann.

Zwischen erster und letzter Gruppe lässt sich keine scharfe Scheidelinie ziehen, weil alle Hautkrebs mehr oder minder ein präcarcinomatisches Stadium haben sollen. Ob ein bestimmter Fall der sogenannten *Pagetschen Krankheit* der Brustwarze entweder der ersten Gruppe oder zu der letzten gehört, hängt also gewissermassen von der Auffassungsweise jedes einzelnen Autors ab, der solch ein Anfangsstadium entweder schon als Krebs oder als präcarcinomatös deuten will.

5) Melanoblastom kommt nach *Kreibich*²⁸⁾, wenn auch sehr selten, als ein Typ der *Pagetschen Krankheit* vor. Dabei erklärt er die *Pagetzellen* als anaplastische Melanoblasten, bei welchen die Lipoidfunktion noch zum grossen Teil erhalten, die Pigmentbildung aber bis auf geringe abortive Ansätze erloschen sei. Der Befund beim von *Stout*⁴⁰⁾ mitgeteilten extramammären amelanotischen Melanom (*Naevocarcinoma*) stützt obige Auffassung.

Meine eigenen 3 Fälle gehören zur zweiten Gruppe der obigen Einteilung. Betreffs des Falles, bei dem entfernt von einer Hautveränderung ein anderer selbständiger Krebs im Drüsengewebe nachgewiesen worden ist, gibt der 3. Fall einen wertvollen Hinweis, weil die nicht wenigen Epithelwucherungsherde in den verschiedenen Drüsenabschnitten die Möglichkeit multizentrischer Krebsentwicklung leicht annehmbar machen.

Die sonstigen Nebenfunde fasse ich kurz wie folgend zusammen, ohne auf ihre Bedeutung einzugehen. Im Corium, dicht unterhalb der affizierten Epidermis, lässt sich auch ein sogenannter Infiltrationswall in allen Fällen bemerken. Die zelligen Elemente des Infiltrats sind fast dieselben wie in den bisher berichteten. Der Grad der Rundzelleninfiltration um die krebsigen Milchgänge sowie um die im Bindegewebe infiltrierenden Krebszellnester ist mannigfaltig. Die Bindegewebszunahme im Interstitium ist beim 2. Fall sehr hochgradig und beim 3. Fall mittelmässig infolge der kombinierten Cystenmamma, während sie beim 1. Fall nur gering ist. Das subepitheliale elastische Fasernetz ist in den ersten 2 Fällen teils rarefiziert, teils verloren gegangen. Die Rundzelleninfiltration wird, anders als der *Ehrhardtsche* Befund,¹⁵⁾ nicht nur oberhalb dieses Fasernetzes, sondern auch unterhalb desselben bemerkt. Die Hypertrophie des elastischen Gewebes an der Umgebung der Milchgänge ist im 2. und 3. Fall ausgeprägt, dagegen im 1. Fall nicht so deutlich.

Schlussfolgerung.

Drei Fälle von der typischen *Pagetschen Krankheit* der Brustwarze werden berichtet. Die klassische Hautveränderung wird bei diesen Fällen

nicht durch die präkarzinomatöse Hautkrankheit, sondern durch die sekundäre Invasion des Milchgangeskrebses in die Epidermis herbeigeführt. Bei den ersteren Fällen ist der Ausgangspunkt des Krebses in der Ausmündungsstelle des Milchganges, bei dem letzten in der tief liegenden Cystenmamma zu suchen. Der Epidermotropismus der Krebszellen ist bei jedem Fall eigentümlich. Dabei sollen die *Paget*-Zellen als intraepidermal infiltrierte Krebszellen aufzufassen sein und ihr spezifisches Aussehen ist nicht immer einer Glykogeninfiltration zuzuschreiben. Zuletzt werden die verschiedenen Entstehungsmodi des klinischen *Paget*-Bildes berührt.

Literaturverzeichnis.

Die mit* bezeichneten Arbeiten sind auf Japanisch veröffentlicht.

- 1) *Arnd, W.*, Virchows Archiv. 261, 700-731, (1926). 2) *Arzt, L.* und *O. Kren*, Arch. Derm. u. Syph. 148, 284-312, (1925). 3) *Arzt, L.*, Dermatol. Wschr. 85, 1362 (1927).
- 4) *Barbier, G.*, Bull. Soc. franc. de Dermatol. et de Syph. 3, 150-159, (1927). 5) *Barbier, G.*, Presse Méd. 37, 1942 (1929). 6) *Barbier, G.*, Bull. Soc. franc. de Dermatol. 36, 649-651, (1929). 7) *Bloch, B.*, Cancer Rev. 7, 65-98 (1932). 8) *Cailliau, F.*, Bull. Assoc. franc. Étude Canc. 20, 486-501, (1931). 9) *Cheatle, L.*, Cancer Rev. 5, 81-95, (1930). 10) *Cheatle, L.* und *M. Cutler*, Arch. Path. 12, 435, (1931). 11) *Cheatle, L.*, Lancet, 1936 II, 1462-1463. 12) *Cheatle, L.* und *M. Cutler*, Tumors of the Breast, Lippincott, Philadelphia & New York. 13) *Dabelstein, H.*, Z. Krebsforsch. 46, 355, (1937).
- 14) **Dohi, K.*, Lehrbuch der Dermatologie, Bd. III, Nankodo, Tokyo (1928). 15) *Ehrhardt, O.*, D. Z. Chir. 54, 130-143, (1900). 16) *Eller, J. J.* und *N. P. Anderson*, J. A. M. A. 94, 1653, (1930). 17) *Ewing, J.*, Neoplastic Disease (1934). 18) *Hannemüller, K.* und *F. Landois*, Brun's Beiträge, 60, (1908). 19) **Hiramatu, N.*, Hihukwa-Kiyô, 26, 146, (1935). 20) *Hirschel, G.*, Münch. M. W. 50, 2633-2634, (1910). 21) **Ikeda, S.*, Nippon-Gekwa-Gakukai-Zassi, 37, 1918, (1936). 22) **Inoue, K.*, Ebenda, 16, 55, (1915). 23) *Jacobaeus, H. C.*, Virchows Archiv. 178, 124, (1904). 24) *Karg, D. Z. Chir.* 34, 133-186, (1892). 25) **Kodama, R.*, Tokyo-Izi-Sinsi, 1932, 1287. 26) **Kojima, K.*, Nippon-Gekwa-Gakukwai-Zassi, 29, 969, (1928). 27) *Kon, Y.*, Mitteil. über allg. Patho. u. path. Anat. Sendai, Japan, 8, Nr. 3, 417, (1935). 28) *Kreibich, C.*, Berl. Kl. W. Nr. 49, 2193-2195, (1911). 29) *Krogus, A.*, D. Z. Chir. 73, 165-185, (1904). 30) *Kuru, H.*, D. Z. Chir. 98, 415-463, (1909). 31) **Kuru, H.*, Tokyo-Igakukwai-Zassi, 25, Nr. 20, (1911). 32) *Massia, G.* et *J. Rousset*, Bull. Assoc. franc. Étude Canc. 19, 449, (1930). 33) *Metschanski, J.*, Dermatol. Wschr. 86, 173-183, (1928). 34) *Muir, R.*, J. Path. & Bact. 30, 451-471 (1927). 35) *Muir, R.*, Brit. M. J. 2, 587-589, (1930). 36) *Muir, R.*, Brit. J. Surg. 22, 728-737, (1935). 37) **Nagahori, Z.*, Nippon-Gekwa-Gakukwai-Zassi, 36, 187-203, (1935). 38) **Nisizawa, J.*, Nippon-Gekwa-Gakukwai-Zassi, 26, 73, (1925). 39) *Pautrier, L. M.*, Arch. Dermat. u. Syph. 17, 767-789, (1928). 40) *Pautrier, L. M.* und *F. Woringer*, Bull. Soc. franc. Dermatol. 41, 1913-1817, (1934). 41) *Pautrier, L. M. C. Levy* und *A. Diss*, Presse méd. 35, 993-997, (1927). 42) *Ribbert, H.*, D. M. W. 3, 1918-1220, (1905). 43) *Schultz-Brauns, O.*, Handbuch d. spez. path. Anatom. u. Histol. VII/2 Berlin, (1933). 44) **Sekiguchi, S.*, Nippon-Gekwa-Gakukwai-Zassi, 12, 258, (1911). 45) **Sekiguchi, S.*, Nippon-Gekwa-Gakukwai-Zassi, 17, 658, (1917). 46) *Sekiguchi, S.*, Mitteil. aus pathol. Inst. der Kais. Univ. Sendai, Japan. 1, (1921). 47) *Sekiguchi, S.* & *O. Tashiro*, Mitteil. aus pathol. Inst.

der Kais. Univ. Sendai, Japan. 1, (1921). 48) Simard, C., Bull. Assoc. franc. Étude Canc. 19, 50-81, (1930). 49) Stout, A. P., Amer. J. Canc. 33, 196-204, (1938). 50) Van Leeuwen, T. M., Nederl. tijdschr. v. geneesk. 75, 2959, (1931). 51) Weiner, H. A., Amer. J. Canc. 31, 373-403, (1937). 52) *Yamaguti, S., Okayama-Igakukwai-Zasshi, 43, 2, 338, (1932). 53) Zieler, K., Dermat. Wschr. 1935, 11, 1441-1445. 54) Zieler, K., Virchow Archiv. 177, 293, (1904).

Während der Korrektur wurde ich noch auf eine neuere Arbeit aufmerksam gemacht: Heilmann, P. und A. Köhler, Z. Krebsforsch. 47, 469, (1938).

抄 録

乳嘴の Paget 氏病に就て

(附 乳嘴 Paget 氏病の 3 例報告)

角 井 菊 雄

(癌研究會附屬康樂病院外科(醫長久留勝博士))

(昭和十三年九月二十九日受付)

James Paget が 1874 年報告して以來、乳嘴の Paget 氏病に關しては相當多數の症例が觀察せられたが、その本態に就ては尙未だ不明の點が尠くない。これは個々の症例が多様の組織像を呈する爲に、人に依つてその解釋が相違するからである。此の點を究明する爲には今後尙症例の蒐集精査が必要であるが、著者は最近經驗した本症の 3 例を組織學的に檢索して若干の考察を行つた。

第 1 例 越○は○ 48 歳 家婦

昭和 11 年 1 月左乳嘴に濕疹様の病變を生じた。別に苦訴はないが、種々の療法にも拘らず治癒の傾向が見られなかつた。昭和 12 年春左乳房の上外域深部に腫瘤を生じ、同年 7 月には同側腋窩に腫脹した淋巴腺を觸れた。同年 10 月 5 日本病の診斷の下に康樂病院外科へ入院。當時左の乳嘴は潮紅して稍腫脹し表面は殆ど鱗屑で覆はれてゐたが外側乳暈へ移行する部に僅かな糜爛面が見られた。乳暈は軽度に潮紅してゐるのみで周囲の皮膚に變化が無い、乳房の内部には 8 厘×8 厘の腫瘤があつて乳嘴の部に於て外皮に癒着して居る。左の腋窩に豌豆大の淋巴腺を觸れた。

10 月 9 日左側の乳房切斷及び腋窩廓清が行はれたが、術後の経過順調であつて、引き続き放射線科に於て後照射を受けた。

組織所見 肉眼で病變の認められる乳嘴及びそれに隣接した乳暈には Malpighi 氏層の深部から基底細胞層に互り有棘細胞と趣を異にした細胞群が胞巢狀に浸潤してゐる。これらの細胞はその形態の多様性、豊富な核分裂像、異所的破壊性増殖等から推

して癌細胞を考へられるが、その中に所謂 *Paget* 細胞を見做すべきものを多数混じてゐる。病變部の直下の真皮内には、形質細胞淋巴細胞並に少數の Eosin 嗜好性乃至中性嗜好性白血球の浸潤が認められるのみであつて、表皮内の癌細胞が侵入して居る所見は無い。輸乳管には略々同様の癌細胞が浸潤して輸乳管癌の像を呈し、尙癌細胞は深く乳腺腺房中に迄蔓延してゐる場所では輸乳管壁を破つて周囲の結締織内に浸潤してゐるのが認められた。尙表皮内の癌細胞と輸乳管内の癌細胞とは輸乳管開口部を経て直接に移行してゐる。腋窩の淋巴腺には癌細胞の轉移が證明された。

第2例 神〇か〇 61歳 農婦

昭和7年頃左側の乳嘴に小癰癰面を生じ、種々治療の效もなく漸次蔓延して昭和9年には乳量の殆ど大部分を侵す様になつた。昭和10年左の乳房の内部に腫瘤を觸れ、又同側の腋窩淋巴腺が腫脹して來た。昭和11年には罹患した乳嘴は崩壊し、昭和12年11月5日日本病の診断の下に當病院外科に入院した。當時左の乳嘴は消失し、乳量に相當して4.5種×4.3種の大淡紅色を呈し所々痂皮を被つた癰癰面を認めた。乳房の内部には約鴛卵大の腫瘤を觸れ、外皮とは前述の癰癰面中央で癒著して居る。左の腋窩に鳩卵大の硬い淋巴腺腫脹を觸れた。11月9日左側乳房切斷及び腋窩廓清を行ひ15日後に全治退院し、引續き放射線科で後照射を受けた。

組織所見 肉眼的に認められた乳量の部の癰癰面に相當して第1例と同様に *Malpighi* 氏層の深部から基底細胞層に互つて癌細胞浸潤を認める。癌細胞は棘を有たず、その一部は所謂 *Paget* 細胞の外見を呈してゐる。病變に接した真皮内に第1例と類似の小圓形細胞の浸潤を認めたが、表皮より癌細胞の侵入する形跡は見當らない。輸乳管には同様に輸乳管癌の像が認められ、癌細胞浸潤は深く乳腺腺房迄達して居り、一部は輸乳管壁を破つて周囲の間質に侵入し單純癌の様相を呈して居る。表皮の癌細胞と輸乳管の癌細胞は矢張り輸乳管開口部を通じて直接に移行して居る。腋窩の淋巴腺に轉移を證明したが、その癌胞巢中に *Paget* 細胞を見做すべきものを見た。然しこの細胞に於ては、糖原染色を試みても、澄明な原形質内に糖原の顆粒を證明する事が出来なかつた。

第3例 浦〇ぎ〇 43歳 家婦

昭和5年右の乳嘴に濕疹様の病變を認めた。昭和9年頃から右の乳房全體が幾分硬くなつた様に感じた。昭和12年10月中旬右乳房の外上域深部に胡桃大の硬い腫瘤を觸れたが、前述の濕疹様變化は乳嘴の一部に限局されてゐた。深部の腫瘤が漸次増大するので昭和13年3月13日當病院放射線科へ入院した。當時右の乳嘴は稍々肥大し、

發赤濕潤して居り、乳暈は色素の沈著が強度で *Montgomery* 氏腺の開口部が幾分隆起して居る。乳房内部には外上域に軽度の壓痛を伴ふ指頭大の硬い腫瘤を觸れるが皮膚や大胸筋は癒着を認めない。3月14日放射線科に於て乳房切斷の後X線照射を施行され、4月2日全治退院した。

組織所見 乳嘴の周邊に於て略々輪狀を呈して、*Malpighi* 氏層の深部から基底細胞層に互る癌細胞の浸潤を認める。癌細胞は前述の2例の場合と異り、處々に小管腔を圍み、又一見癌細胞の分泌により生じたと思はれる様な不規則に擴大された細胞間隙が認められる。癌細胞の形態も前の2例が寧ろ扁平上皮に近かつたのに對し本例では圓柱上皮に近い形を示すものが多い。勿論 *Paget* 細胞に相當するものも認められた。癌細胞は輸乳管開口を通じて深部の輸乳管癌へ移行し、更に乳腺腺房に迄達してゐる。一部輸乳管壁より周圍の組織へ浸潤せんとする形跡も窺はれた。尙本例では乳腺全體が慢性囊腫性乳腺症の所見を呈し、間質及び腺房上皮並びに輸乳管上皮の種々の増殖が見られた。是等の上皮増殖が直接癌組織へ移行する像は認められない。罹患表皮に相當して真皮内に小圓形細胞浸潤のあるのは前の2例と同様である。

以上の3例は總て乳嘴の濕疹様病變に始まり、後に乳房内に腫瘤を觸れ、組織的に *Paget* 細胞を表皮の病變部に認めた典型的の乳嘴 *Paget* 氏病である。組織學的にこれら3例に特異な事は、孰れも輸乳管癌の所見を呈し、深部では癌浸潤が腺房から周圍の結締織に迄及び、表面は輸乳管開口を経て表皮内に達してゐる事である。表皮の濕疹様病變は恰度癌細胞の表皮内浸潤部に一致し、組織學上他に何等癌前驅症を思はず様な所見の得られない點よりして、尠くも茲に報告した3例では、表皮の濕疹様病變は癌前驅症ではなく、癌細胞の表皮内浸潤に依る二次的變化と解釋するを至當とする。尙癌組織の發生母地として第1例及び第2例は、癌細胞の形態より推して、輸乳管開口部の圓柱上皮より扁平上皮への移行部を想像するが、第3例では癌細胞の形態及び同時に慢性囊腫性乳腺症に依る上皮増殖が見られた點から、斯る輸乳管深部の上皮増殖の惡性變化が本例の輸乳管癌を發生せしめた可能性を多分に考へさせられる。

所謂 *Paget* 細胞は總て癌胞巢の中に認められ、尙第2例では腋窩淋巴腺轉移の中にも見られた點からすれば、茲に報告した3例に關する限り *Paget* 細胞は癌細胞の一種に過ぎない事は確實である。但し同細胞特有の形態は、著者の實驗結果より推して、必しも糖原浸潤に依るものとは考へ難く、尙脂肪及び粘液染色の結果から見ても、その本質は暫く不明とせざるまい。

以上著者の経験した3例に加へて、文獻に現れた所謂乳嘴 *Paget* 氏病の症例を綜合して按じてみるに、乳嘴 *Paget* 氏病は病理組織學上單一なものに對して與へられた病名ではなく、表皮より發した扁平上皮癌、本報告に見られた様な輸乳管癌、深部の乳腺に發した乳腺癌、特殊の乳嘴部の癌前驅性皮膚疾患、ある種の *Melanoblastom* 等が臨牀上相似の症狀及び經過を示す爲に同一の病名で呼ばれてゐるものと考えられる。

ポリープスの悪性變化より發生せる直腸癌の一症例

角 井 菊 雄

癌研究會附屬康樂病院外科(醫長久留勝博士)

(圖版 XLIII)

(昭和13年9月29日受付)

直腸のポリープスが悪性變化を起す事に依つて直腸癌が發生する事は從來周知の事實である。然しポリープスの何割が悪性變化を起すかといふ點、或は逆に直腸癌の何割がポリープスから發生したかといふ點になるに、諸家の意見が一致してゐる譯ではない。直腸癌とポリープスの關係を最も密接に考へてゐるのは *Schmieden* の一派であるが、その學派に屬する *Westhues* が主として *Goetze* の教室の直腸癌切斷標本約100例に就て檢索した處に依るに、15%に於てポリープスより癌の發生した確證を認め、他の45%に於ては癌腫の附近の粘膜に悪性ポリープスの併存する事の故を以て、それらの癌がポリープスより發生したであらう事を非常な確からしさを以て考へる事が出来るに述べてゐる。更に彼は斯様にして直腸癌の60%がポリープスから發生したと考へる事を妥當とする結果を得たが、残る40%の直腸癌に於てもそれらが決してポリープスよりは發生しなかつたといふ根據がある譯でない點を指摘して、事實に於てはポリープスよりの悪性變化の爲に起つた直腸癌は60%を遙に超過するだらうと推論してゐる。而して *Sauerbruch* の教室等で直腸癌とポリープスとの間に斯程迄密接な關係の認められない點に就ては、*Westhues* はそれを一は直腸の切斷が充分の長さに行はれない爲に併存するポリープスを見逃す爲であり、他の一は切斷標本を生を儘で注意深く觀察する事を怠る結果であり、尙他の一は極く小さいポリープスは決して意味がないといふ誤つた見解の爲であるに述べてゐる。

本邦に於ては未だ直腸癌とポリープスとの因果關係に就て檢索された記載は個々の症例報告以外に見當らない様であるが、康樂病院外科に於ける直腸癌切斷標本57例に就て見るに、確實にポリープスより發生したと認むべきものは1例もなく、癌腫の周囲の粘膜にポリープス或はポリポーシスを併存したものは8例であつて、これを百分率で現す事は例数の少い爲に無理ではあるが、*Westhues* の成績と比較する爲に敢て計算すると約14%といふ事になる。この結果を比較すると、直腸癌とポリープスとの關係を積極的に意味づける根據が、我々の場合には *Westhues* のそれに比較にな

らない程薄弱である事に氣附くが、だから云つて直腸癌とポリープスの關係が Westhues の説く様に密接なものでない云ふ論據はこの結果からは得られない譯である。實際に於てその邊の消息を明白にする爲には、癌の發生初期の状態を窺ふに足る早期の材料を取扱ふ事が必要であるが、康樂病院に於ける直腸癌切斷標本では腫瘤の大きさの最小なものは $3\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ であつて、大多數は更に大きなものである。斯る例では初發竈は完全に荒蕪されて癌腫の起始状態を云々する事の出来ぬのは云ふ迄もない。癌腫とポリープスの關係を窺ふ爲には、上述した様な早期の癌腫を検索する事が必要であるが、又一方には直腸ポリープスの経過を時を追つて觀察する事が考へられる。然し動物實驗ならいざ知らず、人間に於てポリープスから癌の發生する迄を拱手して傍觀するといふ事は人道に許されない事である。處が我々は、ある無理解な患者が醫師の勸告を無視した爲に望むべからざるポリープスより癌腫の發生する迄の経過を偶然にも觀察する結果となつた 1 例を経験した。

患者は本年 63 歳になつた農業に従事する男子であつて、昭和 11 年 10 月 2 日に血液を時々便に混する事を主訴として康樂病院外科外來を訪れた。當時患者の述べた所によると昭和 10 年 11 月頃から便に時々鮮血が附著してゐるのに氣附いたが、別にその他に苦痛もない爲に、痔が悪いのだらうといふ位の考へで放置してゐた。然し昭和 11 年 2 月 10 日頃から便の中の血液の量が増して來たので少し心配になり、田舎の醫師により直腸鏡検査を受けた所、肛門輪から 14 cm 上方に腫瘤のあるのを發見された。續いて二三の病院で診察を受けた所惡性の腫瘍であるかも知れないので手術を行ふ様に薦められた。然し患者は特別な苦痛もないので手術は行はずに経過をみてゐたといふ事である。外來に來た當時の患者は丈夫さうな男で、身體の他部に特別の故障もない。外來で直腸鏡の検査を受けた所その所見は第 2 圖の様であつた。即ち肛門輪から 13 cm 上方の左の腸壁に、拇指頭大の凹凸不平の發赤した一見和蘭葦を思はせる様なポリープスがあつて、表面は普通の腺腫を思はせる様な性狀で別に潰瘍は見當らないが所々から出血してゐる。その柄に相當する部分は太くて先端の腫瘤の大きとそんなに隔りがなく、大部分は正常の粘膜で覆はれてゐるが、方々に幾分黄味がかつた色を呈して乳嘴腫の様に粗糙な部分があり、これに光線が白く反射した所は丁度鮫肌を見る様であつた。周囲の粘膜にはポリープスは見當らない。この際に腫瘤の先端の腺腫様の部とその柄に當る部分から試験切除が行はれたが、その所見は第 3 圖の様である。即ち一部には粘液分泌機能の保たれた正常の圓柱上皮を認めるが大部分は粘液分泌の無い違型的の圓柱上皮からなつてゐる。是等の細胞は核が細長く、核實に當んでゐて、多數の核分裂像を認め、核の排列は不規則で多層に互つてゐる所も認められる。未だ深部増殖は認めないが癌性變化の可能性の充分にある惡性腺腫と診斷すべきものである。

我々は敘上の所見に基いて、直ちに根治手術を行ふべき事を決定し、直腸腔内より

電気メスを用ひてポリープスの切除焼灼を行ふ豫定で10月12日に入院させ、種々検査を行つた。X線検査でも第1圖の様にポリープスに相當する陰影缺損を認めた、處が患者は所用の爲に一時退院したいと申出たので、用件の整理終了と共に再入院した上手術を受ける事を約して10月19日に退院歸郷させた。

その後1年8月の間再三手術を勧誘したに拘らず、言を左右に托して患者は來院しなかつたが、昭和13年5月27日に、最近便秘血便等の苦訴が増悪した事で再び外科外來を訪れた。その際の直腸鏡の所見は第4圖の



第1圖 (Abb. 1) 直腸内バリウム注入に依るX線寫眞

様に、既に立派に完成した癌腫の潰瘍の状態を示し、以前のポリープスの片鱗も窺ふ事を得ない迄に立至つてゐる。若も以前の所見を知らずに始めてこの状態を見せられたならば、誰もこの癌腫がポリープスから発生したと考へる事は出来ないであらう。この際行はれた試験切除標本ではその所見が第5圖の様であつて、試験切除が腫瘍の中心部で行はれる事が出来ない爲に、明かな深部浸潤性發育の像を認める事は出来ぬが、以前の標本よりも更に達型の度の進展した状況が認められ、多数の核分裂像の中には非対象性の分裂像も見られるし、場所によつて異所的増殖の傾向を疑はしめる所さへ認められる。この組織像と直腸鏡所見とを對照して考へるならば、既に悪性腺腫が癌腫に迄發展した事は斷言して差支へない事と思はれる。尙今回は前述した様な直腸腔内よりの簡単な焼灼等は既に意味を爲さない事は明確であつて、直腸切斷術を行ふ様に極力勸説したがまだ患者は手術の決心がつかない様である。

要するにこの例はポリープスより発生した事の明確な直腸癌の一例であつて、類似の症例の多くが一時期の組織的所見を以てポリープスの悪性變化を結論されるのに對し、この例では時間的経過を追つてポリープスより癌腫迄の進展が追跡確證された事は興味のある次第と考へられ又ポリープスと直腸癌との關聯にある種の示唆を與へるものとして茲に御報告した譯である。

終りに組織所見に就ては癌研究所病理部の 瀧澤延次郎博士の御高教を深く感謝する。因に本

例は第 370 回外科集談會にてその要旨を演説したものである。

文 献

- 1) *Westhues, H.*: Die patholog. anatom. Grundlagen d. Chirurgie d. Rektumkarzinoms, Georg Thieme, Leipzig 1934. 2) *Westhues, H.*: Arch. klin. Chir. 180. 309-311, 1934.

Auszug

Ein Fall von Rektumkrebs, dessen polypöse Herkunft durch sukzessive Untersuchung bestätigt wurde

Von

Kikuo Sumii

(Aus der Chirurgischen Abteilung des Kōraku-Hospitals der japanischen Gesellschaft für Krebsforschung (Vorstand: Dr. M. Kuru)

(TAFEL XLIII)

(Eingegangen am 29. September 1938)

Trotz der allgemeinen Anerkennung der Polypogenität der meisten Rectumkarzinome, muss es als Ausnahmefall betrachtet werden, wenn man beim Menschen die wirkliche Entartung des Rektumpolyps histologisch bestätigen kann. Hier wird solch ein Ausnahmefall berichtet, der bei einem unvernünftigen Patienten vorkam.

Y. T., 63j. Bauer.

Nov. 1935 bemerkte der Kranke Blutbeimengung im Stuhl, die ein-
weilen ohne ärztliche Behandlung belassen wurde. Am 10. Feb. 1936 suchte
der Patient einen Arzt auf wegen der Blutzunahme im Stuhl, wo durch
romanoskopische Untersuchung ein Rektumtumor 14 cm oberhalb des Anal-
rings entdeckt und die sofortige Operation angeraten wurde. Am 2. Okt.
1936 besuchte er unsere Poliklinik. Mittels der Romanoskopie wurde an
der linken Rektumwand 13 cm oberhalb des Analrings ein daumenspitzen-
grosser geröteter Polyp, der an eine Erdbeere erinnern liess, festgestellt.
Seine Oberfläche war genau wie beim gewöhnlichen Adenom, leichtblutend
und frei von geschwürigem Zerfall; fast gleich dick wie seine Spitze war
sein Stiel, dessen Oberfläche ausser einigen papillomatösen rauhen Stellen
mit normaler Schleimhaut bekleidet war. (Abb. 2.) Kein anderer Polyp



第2圖(Abb. 2) ポリープス
の直腸鏡所見



第4圖(Abb. 4) 癌腫を完成し
た時期の直腸鏡所見



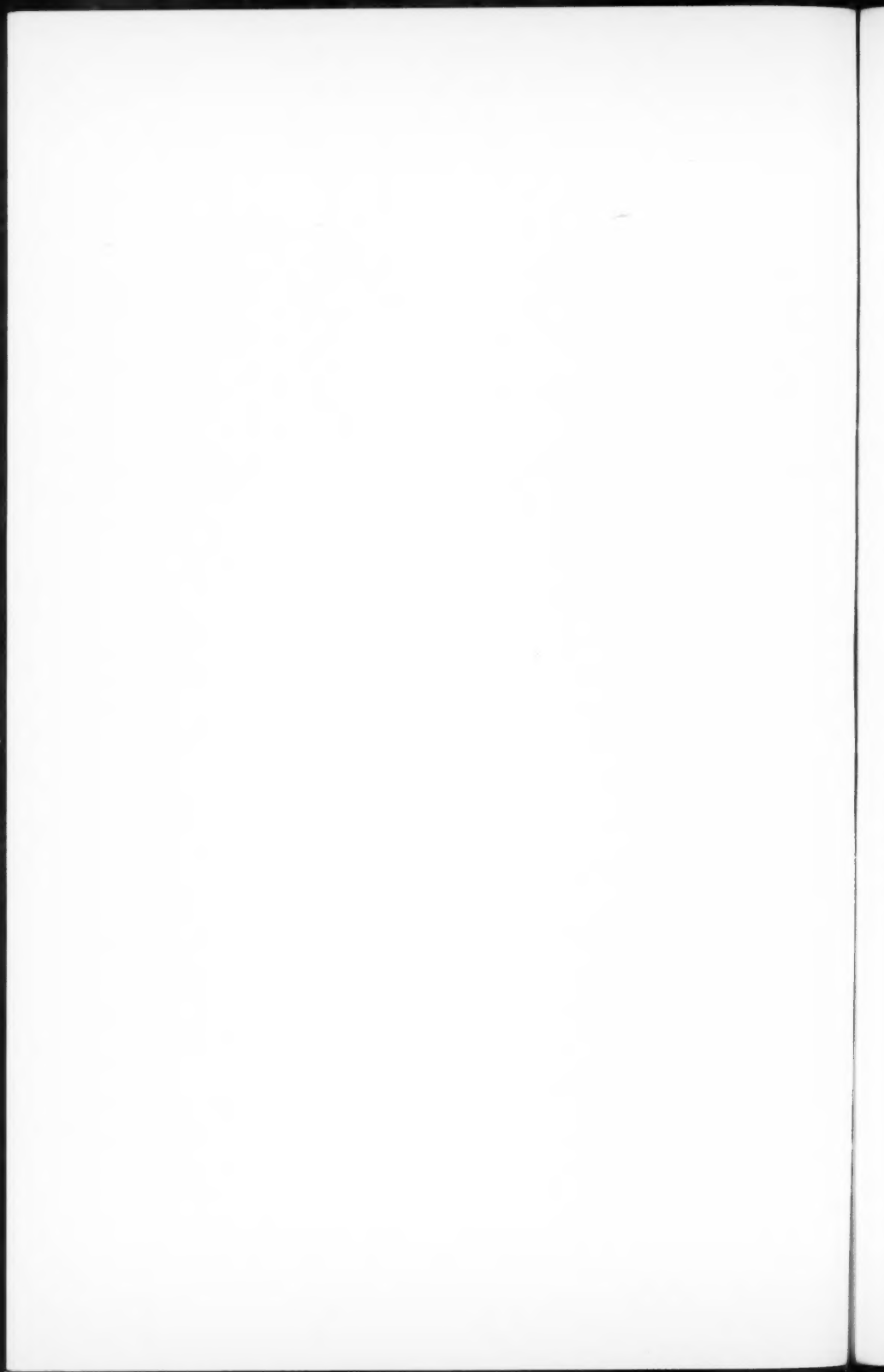
第3圖(Abb. 3) ポリープス
からの試験切片組織像



第5圖(Abb. 5) 癌性潰瘍周辺部
からの試験切片組織像

角井: ポリープスの悪性變化より發生せる直腸癌の一例





auf der benachbarten Schleimhaut bemerkbar. Probe Exzision wurde sowohl am adenomatösen Teil an der Spitze als auch am papillomatösen Teil am Stiel vorgenommen. Im histologischen Präparat derselben bemerkte man mehrere Drüschenschläuche, die meist aus atypischen, von der Schleim produzierenden Fähigkeit schon entblösten Zylinderepithelien, zusammengesetzt waren. Die Kerne solcher Epithelien waren länglich, chromatinreich, ordneten sich unregelmässig mehrschichtig an. Kein Tiefenwachstum nachweisbar. Die histologische Diagnose lautet malignes Adenom. (Abb. 3) Aus obigem Befund wurde der Patient zum Zweck der sofortigen elektrochirurgischen Entfernung des Polyps per anum am 12. Okt. aufgenommen. Die Röntgenphotographie unter dem Rektaleinlauf stellte einen die Form des Polyps sehr deutlich zu Tag bringenden circumscribten Schattendefekt an der entsprechenden Stelle dar. (Abb. 1) Doch während der Vorbereitung zur Operation entfloß uns der Patient infolge Messerscheu und trotz der wiederholten Nachfragen und Beratungen liess er sich nicht bei uns sehen, bis am 27. Mai 1938 die Verschlimmerung der Beschwerden (Verstopfung, blutiger Stuhlabgang) ihn zwang, sich der früher angeratenen perrektalen Entfernung des Tumors zu unterziehen.

Die diesmalige Romanoskopie bot uns statt des vorherigen polypösen Tumors ein ganz anderes Bild dar. Der Polyp ging nämlich schon vollständig verloren, und wir fanden ein fast circumferierendes typisches karzinomatöses Geschwür 13 cm oberhalb des Analrings, bei dessen einfacher Beobachtung niemand an seine polypöse Herkunft zu glauben vermochte. (Abb. 4) Die histologische Untersuchung diesmaligen Probestückes erwies eine hochgradige atypische Wucherung der Epithelien, asymmetrische Kernteilung unter zahlreichen Mitosenfiguren und sogar eine Neigung zum heterotopen Wachstum, was im Vergleich mit dem früheren histologischen Bild auf eine fortgeschrittene Bösartigkeit hindeutet (Abb. 5.) Der romanoskopische Befund und die Deutung des histologischen Bildes zwangen uns, ihn aufzuklären, dass ein Krebs schon da ist und die vorher angeratene perrectale Operation nicht mehr ausreichend sei. Auf den Rat, sich einer Rektumamputation zu unterziehen, ging der Patient nicht ein, was wir sehr bedauern, denn es ist uns somit nicht möglich, die genauen histologischen Einzelheiten des Tumors am ganzen Präparat darzu stellen.

Abb. 1. Röntgenphotogramm unter dem Rektaleinlauf. Ein die Form des Polyps sehr deutlich zu Tag tretender circumscripiter Schattendefekt (mit Pfeil bezeichnet).

Abb. 2. Romanoskopisches Bild des Polyps.

- Abb. 3.** Histologisches Bild des Probestückes aus dem Polyp.
Abb. 4. Romanoskopisches Bild des karzinomatösen Geschwürs.
Abb. 5. Histologisches Bild des Probestückes aus dem Rektumkrebs.
-

Effect of Liver Feeding on Experimental Production of Liver Cancer (Preliminary Note)*

By

Waro Nakahara, Kazuo Mori and Tadashi Fujiwara

The Laboratories of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo.

(Received for publication, September 30, 1938)

The prevalence in Japan and other Oriental countries of hepatoma, which is rare in Europe and America, led investigators to suspect that some dietary habits may have bearing on this situation. In recent years at least two dyestuffs, i.e., o-amidoazotoluol (*Sasaki and Yoshida*¹⁾) and dimethyl-aminoazobenzol (*Kinoshita*²⁾), have been demonstrated to produce liver cancer when fed to rats and other animals, but these substances are so foreign to human nutrition and physiology that they cannot be considered as having any direct connection with the genesis of hepatoma in man. Nevertheless, for experimental purposes, they offer opportunities for testing the influence of diets on the production of hepatoma.

Taking advantage of the opportunity thus offered, we have started an extensive investigation concerning the dietary influence on hepatoma production, and in the experiments so far completed we found, among other facts, that liver feeding exerts a marked inhibiting influence on the experimental production of liver cancer in rats.

Experiment was started with two groups of 50 albino rats each. The first group was maintained on polished rice, supplemented with a small slice of fresh carrots per rat every other day in order not to lose the animals through too severe vitamin deficiency.

The second group was kept on the mixture of polished rice (900 gr.) and dried liver powder (100 gr.), also similarly supplemented with slices of fresh carrots. The liver powder was prepared by drying comminuted fresh beef liver in an open dish over boiling water bath.

*Aided by grants from the International Cancer Research Foundation Philadelphia, U.S.A.

1) *Sasaki, T.*, und *Yoshida, T.* Virchows Arch., Bd. 295, 175 (1935).

2) *Kinoshita, R.* Trans. Japanese Path. Soc., Vol. 27, 665 (1937).

As carcinogenic agent we used dimethylaminoazobenzol (butter yellow), which was demonstrated by *Kinoshita* to be highly active in producing liver cancer in rats. This substance was dissolved in olive oil and was evenly mixed with the basal food (polished rice with or without liver powder) in amounts varying from 0.1 mg. per 1 gr. (to start) to 0.6 mg. per 1 gr., the approximate amount of dimethylaminoazobenzol ingested by each rat being calculated from the total amount of the food consumed.

Some animals died early in the course of experiment, too early to show any relevant change. During 87 to 146 days after the beginning of the experiment 5 rats in the polished rice group (without liver) and 4 rats in the liver fed group died, and of these rats all in the first group showed macroscopically recognizable liver cirrhosis with more or less definite hyperplastic nodules, none in the second group showing any such change.

162 days after the beginning of the experiment all the rats, 23 in all, were killed and examined for the changes in the liver, with the result summarized in Table 1:—

Table 1.
Effect of Liver Feeding on the Production of Liver Cancer by
Dimethylaminoazobenzol (Butter Yellow).

Group 1: Polished rice			Group 2: Polished rice <i>plus</i> liver		
Rat No.	Butter yellow ingested	Liver findings	Rat No.	Butter yellow ingested	Liver findings
1	337.0 mg.	+	1	385.6 mg.	—
2	370.0	—	2	422.8	—
3	395.2	++	3	427.6	—
4	420.2	++	4	476.4	—
5	435.0	—	5	484.0	—
6	435.0	++	6	485.0	—
7	437.0	++	7	510.4	—
8	470.0	##	8	515.8	—
9	476.0	++	9	524.2	—
10	476.0	++	10	543.8	—
11	520.0	++	11	626.0	—
			12	695.0	—

— = Macroscopically normal.

+= Cirrhosis with nodular or adenomatous hyperplasia. (Microscopically confirmed).

++ = Hepatoma or cholangioma or both. (Microscopically confirmed).

= With metastasis.

The above result leaves little doubt as to the marked inhibiting effect which liver feeding exerts on the production of liver cancer by oral administration of dimethylaminoazobenzol. The fact that the liver remained macroscopically normal in all the liver fed rats, in spite of the prolonged dimethylaminoazobenzol feeding, is striking, and it proves that here the development even of cirrhosis was prevented, to say nothing of hepatoma or cholangioma.

Just how the liver feeding brings about this inhibition is a moot point. However, from the pathological point of view, it seems probable that some liver constituents may so protect the liver tissue of the rat from injury due to the carcinogenic dye that the development of cirrhosis is prevented, and in that way inhibit the production of liver cancer. The alleged primary or direct cancerizing action of the dye on liver cells themselves is difficult to demonstrate, at least in the case of dimethylaminoazobenzol, while the occurrence of cirrhosis preceding the development of liver cancer cannot be disputed.

Analysis of the chemical factors in the liver which may be responsible for the inhibition of liver lesions cannot now be attempted. Liver contains many nutritionally important substances, especially vitamin B₂ (flavin), vitamin B₆, nicotinic acid, etc., while the possible effect of its protein and fat (including fat soluble vitamins) cannot be disregarded. Experiments are now under way in this laboratory, aiming at the solution of this complex problem, but in the meantime, we consider it worth while to place on record the interesting fact that liver feeding inhibits the production of dimethylaminoazobenzol liver cancer.

要 旨

實驗的肝臓癌生成に及ぼす肝臓飼與の影響 (豫報)

中 原 和 郎, 森 和 雄, 藤 原 正

(癌研究所)

(昭和13年9月30日受付)

木下教授の方法に従ひ、肝臓癌を作るやうにバターイエロー (Dimethylaminoazobenzol) を與へてゐるラッテの飼料(白米、人參の少片を一日置きに投與)に、乾燥牛肝粉末を10%の割合で添加するこゝ、バターイエロー攝取量 385.6~695.0 mg, 飼育日數162日に及んでも、ラッテの肝臓は肉眼的に正常であつて、肝癌はもこより、普通それに前驅する肝硬變さへ示さない。同様の實驗的條件で牛肝粉を與へない對照ラッテに顯著な肝臓癌の生成を見るのは勿論である。

バターイエローによる肝臓癌生成を抑制する牛肝中の有效成分が果して何物であるか目下追及中であるが、此所には唯肝臓飼與により實驗的肝臓癌生成を著明に抑制するこゝが出来ることだけを報告して置く。

